

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

**Untersuchung der myokardialen Repolarisation in einem  
populationsbasierten Kontrollkollektiv –  
Einfluß von Confounder Effekten und Korrekturformeln auf  
das QT-Intervall**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Christina Beckh  
aus  
München  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Stefan Kääb

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Hoffmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Martin Hinterseer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen

Prüfung: 26.07.2007

# Gliederung

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Zielsetzung</b>	
1.1.	Bedeutung der QT-Zeit	S.5
1.2.	Zielsetzung und Fragestellung	S.6
<b>2.</b>	<b>Material und Methodik</b>	S.7
2.1.	Patientenpopulation und Untersuchungsumfang	S.7
2.1.1.	Ausschlusskriterien	S.9
2.2.	EKG Datenerhebung	S.10
2.2.1.	EKG Erstellung	S.10
2.2.2.	EKG Auswertung	S.12
2.2.2.1.	Rhythmus	S.12
2.2.2.2.	Lagetypen	S.12
2.2.2.3.	Blockbilder	S.12
2.2.2.4.	Manuelle EKG Auswertung	S.12
2.2.2.5.	Automatische EKG Auswertung	S.13
2.2.2.6.	Halbautomatische bzw manuell nachkorrigierte EKG Auswertung	S.13
2.2.2.7.	Automatische versus manuelle Auswertung	S.13
2.2.2.8.	Einflussgrößen auf das QT-Intervall	S.14
2.2.2.8.1.	Herzfrequenz	S.14
2.2.2.8.1.1.	Frequenzkorrektur der QT-Zeit anhand verschiedener Formeln	S.14
2.2.2.8.2.	Geschlecht, Alter, BMI	S.15
2.2.2.8.3.	Arterieller Hypertonus	S.15
2.2.2.8.4.	Linksventrikuläre Hypertrophie	S.16
2.3.	Statistik	S.16
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	S.18
3.1.	Allgemeine Merkmalsverteilung	S.18
3.1.1.	Biometrische Daten: Geschlecht, Alter, BMI	S.18
3.1.2.	Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie	S.20
3.1.3.	Rhythmus, Lagetypen und Blockbilder	S.21

3.1.4.	Mittelwerte der EKG Analyse	S.22
3.2.	Vergleich der manuellen und automatischen EKG Auswertung	S.24
3.3.	Frequenzkorrektur des QT-Intervalls: Vergleich der verschiedenen QT-Formeln	S.27
3.4.	Einflussgrößen des QT-Intervalls	S.33
3.4.1.	Abhängigkeit des QT-Intervalls vom Geschlecht	S.33
3.4.2.	Abhängigkeit des QT-Intervalls vom Alter	S.34
3.4.3.	Abhängigkeit des QT-Intervalls vom Body-Mass-Index	S.39
3.4.4.	Abhängigkeit des QT-Intervalls von arterieller Hypertonie	S.44
3.4.5.	Abhängigkeit des QT-Intervalls von linksventrikulärer Hypertrophie	S.48
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	S.53
4.1.	Studienpopulation	S.53
4.2.	Vergleich von automatischer und manueller EKG-Auswertung	S.54
4.3.	Vergleich der verschiedenen QT Korrekturformeln	S.56
4.4.	Einflussgrößen des QT-Intervalls	S.60
4.4.1.	Alter, Geschlecht und QT-Intervall	S.60
4.4.2.	BMI und QT-Intervall	S.62
4.4.3.	QT-Intervall und Hypertonus	S.65
4.4.4.	QT-Intervall und Hypertrophie	S.67
4.5.	Limitationen	S. 69
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	S.70
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	S.72
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	S.74
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	S.79
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	S.80

# 1. Einleitung und Zielsetzung

## 1.1. Bedeutung der QT-Zeit

In Deutschland versterben jährlich mehr als 100000 Menschen am plötzlichen Herztod, definiert als plötzlicher, unerwarteter Herzkreislaufstillstand, der bereits nach ein bis zwei Minuten zum Bewusstseinsverlust und innerhalb von einer Stunde nach Symptombeginn zum Tode führt. In über 90% der Fälle liegt eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde, während in 5-10% der Fälle keine morphologische Veränderung des Herzens nachweisbar ist. Neben dem akuten Myokardinfarkt stellen lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes dar. In mehr als 80 Prozent der Fälle handelt es sich dabei um tachykarde Herzkammerrhythmusstörungen **(21)**. In mehreren Studien, populationsbasierten Studienpopulationen und bei Patienten nach Herzinfarkt, konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte QT-Zeit ein unabhängiger Risikofaktor für den plötzlichen Herztod darstellt und eine erhöhte Mortalität bedingt **(11;14;59;61;63)**. Im Oberflächen EKG umfasst das QT-Intervall die Zeit von Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle, und spiegelt damit die Dauer der Depolarisation und der anschließenden Repolarisation der Ventrikel, also die Gesamtheit des Aktionspotentials wider **(2)**. Die Verlängerung der QT-Zeit als Zeichen einer gestörten ventrikulären Repolarisation ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien, vom Typ der Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardien mit wechselnder Amplitude der Kammeraktion), die schnell in lebensbedrohliches Kammerflimmern übergehen können. Komplexe Mechanismen wie eine Verlängerung des Aktionspotentials, Down-Regulation von Kaliumkanälen und Remodeling Vorgänge am Myokard spielen hierbei eine wichtige Rolle **(1;6;34;45;60;66)**. Als Modellerkrankung dient hierbei das „Long QT-Syndrom“ das mit einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisation, QT-Verlängerung und einem gehäuftten Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien vom Typ Torsades de Pointes einhergeht. Mutationen in Genen, die in der Hauptsache repolarisierende myokardiale Kaliumströme kodieren, führen hierbei zu Aktionspotentialverlängerung. Das bereits 1957 erstmals von Jervell und Lange-Nielsen beschriebene Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt und geht mit Taubheit einher **(23)**. 1963 und 1964 wurde von Romano und Ward das nach ihnen benannte „Romano-Ward-Syndrom“ beschrieben, welches autosomal-dominant vererbt wird und zu typischen elektrokardiographischen Veränderungen und dem gehäuftten Auftreten von Synkopen führt. Hierbei liegen keine Hörstörungen vor **(28)**. Erste Erkenntnisse zu den molekulargenetischen Grundlagen dieser Erkrankung konnten Anfang der 90er Jahre von Keating und Mitarbeitern publiziert werden **(30)**. Aber nicht nur seltene monogene Mutationen in Genen, die myokardiale Ionenkanäle kodieren, sondern auch häufige Genpolymorphismen beeinflussen alleine oder in Kombination die Länge des QT-Intervalls **(49)**. Neben genetischen Faktoren

beeinflussen eine Reihe weiterer endogener und exogener Faktoren die Länge des QT-Intervalls, die bei der Beurteilung des QT-Intervalls einzubeziehen sind.

Die Länge des QT-Intervalls zeigt eine Herzfrequenzabhängigkeit, so dass, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, eine auf die Frequenz bezogene Korrektur des gemessenen QT-Intervalls erfolgen soll. Im Laufe der Jahre wurden mehrere verschiedene Korrekturformeln zur optimierten Frequenzadaptation der QT-Zeit entwickelt (36).

## **1.2. Zielsetzung und Fragestellung**

Da die Länge des QT-Intervalls ein unabhängiger Faktor für das Risiko des Auftretens eines plötzlichen Herztodes in verschiedenen Populationen ist, wollen wir in dieser Studie zunächst klären, ob eine automatische EKG Auswertmethode mit einer manuellen EKG Auswertung vergleichbar ist und daher für die Auswertung größerer epidemiologischer Studien als geeignete Messmethode verwendet werden kann.

Die QT-Zeit ist wie bereits erwähnt frequenzabhängig. Wir wollen daher in dieser Arbeit zudem klären, welche der im Laufe der Zeit entwickelten Korrekturformeln am ehesten die tatsächliche Repolarisationszeit widerspiegelt und daher im klinischen Alltag angewendet werden sollte.

Es ist bekannt, dass eine verlängerte QT-Zeit nicht nur, wie oben beschrieben, genetische oder strukturelle Ursachen haben kann, sondern dass die QT-Zeit von weiteren allgemeinen Faktoren (Confounder) wie Geschlecht, Alter, Hypertonus und auch Gewicht beeinflusst werden kann (24). Wie verhält sich jedoch die QT-Zeit in der Normalbevölkerung und von welchen Parametern wird sie weiterhin beeinflusst?

Von besonderem Interesse ist es also zu wissen, in welchem Maße die QT-Zeit von solchen unabhängigen Faktoren in einem populationsbasierten Kontrollkollektiv abhängt. Erst eine detaillierte Erarbeitung der Verteilung der QT-Zeit in einem Normalkollektiv, und Evaluierung der Variabilität der QT-Zeit in Abhängigkeit von den genannten Confoundern, erlaubt eine zuverlässige Einschätzung der QT-Zeit, und ermöglicht somit eine optimierte Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens ventrikulärer Tachyarrhythmien auf dem Boden einer abnormen QT-Zeit Verlängerung in spezifischen Patientenpopulationen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenpopulation und Untersuchungsumfang**

Für die vorliegende Studie wurde eine Stichprobe von 880 Probanden (417 Frauen und 463 Männer) ausgewählt, die einer regional definierten, ethnisch homogenen und durch bisherige Untersuchungen gut charakterisierten Bevölkerungsgruppe Deutschlands entstammen. Dabei wurden die Altersstrata zwischen 55 und 65 und zwischen 65 und 75 Jahren Übergewichtet berücksichtigt um als repräsentatives Kontrollkollektiv für eine typische kardiovaskuläre Patientenpopulation geeignet zu sein. Der offizielle Studienname KORA/MAGiC-Control setzt sich aus folgenden Begriffen zusammen:

KORA: die Studie ist in das etablierte System der „kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)“ eingebettet.

Control: die Probanden stellen ein Kontrollkollektiv aus der Allgemeinbevölkerung dar.

MAGiC: die Probanden werden vorrangig als Kontrollen in Fall/Kontroll-Studien der Munich Alliance for the Genomic Research of Cardiac Arrhythmias (MAGiC) eingesetzt.

Die Teilnehmer wurden durch Stichproben des KORA–Survey 2000 (einer Studienpopulation bestehend aus zwischen dem 1. Juli 1925 und dem 30. Juni 1975 geborenen Probanden aus dem Raum Augsburg) entnommen und sollte deren Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentieren. Ziel dabei war es, ein phänotypisch und genotypisch charakterisiertes Kontrollkollektiv aus der Allgemeinbevölkerung zu gewinnen, das zur Durchführung von Fall-Kontroll-Studien herangezogen werden kann.

Alle Probanden erhielten eine schriftliche Beschreibung des Untersuchungsprogramms, mit detaillierten Informationen über Art, Umfang und Zweck der durchzuführenden Untersuchungen.

Anschließend wurde die Einwilligung der Probanden zur Studienteilnahme schriftlich festgehalten.

### **Untersuchungsumfang**

Als Grundlagen dieser Promotionsarbeit wurden bei allen Probanden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- A) Anamnese
- B) Blutdruckmessung
- C) Anthropometrie

- D) standardisierte Elektrokardiographie in Ruhe
- E) standardisierte Echokardiographie
- F) Blutabnahme zur DNA-Isolierung

Die für diese Arbeit relevanten Untersuchungen waren:

### A) Anamnese

Die Probandenanamnese wurde am Tage der EKG Untersuchung mündlich erhoben, jeder Proband wurde dabei systematisch anhand eines standardisierten Fragenkataloges bezüglich seiner Grunderkrankungen befragt.

### B) Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdrucks wurde durch medizinisches Fachpersonal unter standardisierten Ruhebedingungen im Liegen nach Riva-Rocci dreimalig mit einem Abstand von mindestens fünfzehn Minuten durchgeführt.

### C) Anthropometrie

Bei allen Probanden, bei denen es möglich war, wurden Größe und Gewicht bestimmt und hieraus der Body-Mass-Index bestimmt. Gründe, weshalb eine Messung nicht durchgeführt werden konnte waren Messungen mit Schuhen wegen Beinprothese, Rollstuhlfahrer, Beinlängendifferenz von 7 cm, sowie Zeitmangel. Dies traf bei sieben Probanden zu. Der Body-Mass-Index gibt das Körpergewicht bezogen auf die Körpergröße an und wird nach der Formel

$$\text{Körpermassenindex (Body-Mass-Index = BMI)} = \text{KG (kg)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$$

bestimmt. Nach WHO gilt ein BMI unter 25 kg/ m<sup>2</sup> als Normalgewicht. **Tabelle 2.1.1.** beschreibt die Einteilung des BMI ab einem Wert von BMI = 25.

<b>Tabelle 2.1.1. Einteilung des Body-Mass-Index (BMI)</b>	
Gewichtsklassifikation WHO	BMI ( kg/ m <sup>2</sup> )
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	>25
Präadipositas	25,0 – 29,9
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	40 oder mehr



## **D) Elektrokardiographie in Ruhe**

Detaillierte Angaben zur Durchführung und Auswertung der EKG Untersuchungen finden sich in gesonderten Kapiteln (Kapitel 2.2.1 und 2.2.2.).

## **E) Echokardiographie**

Die Echokardiographien wurden von qualifiziertem, besonders geschultem medizinischem Fachpersonal unter standardisierten Bedingungen vorgenommen.

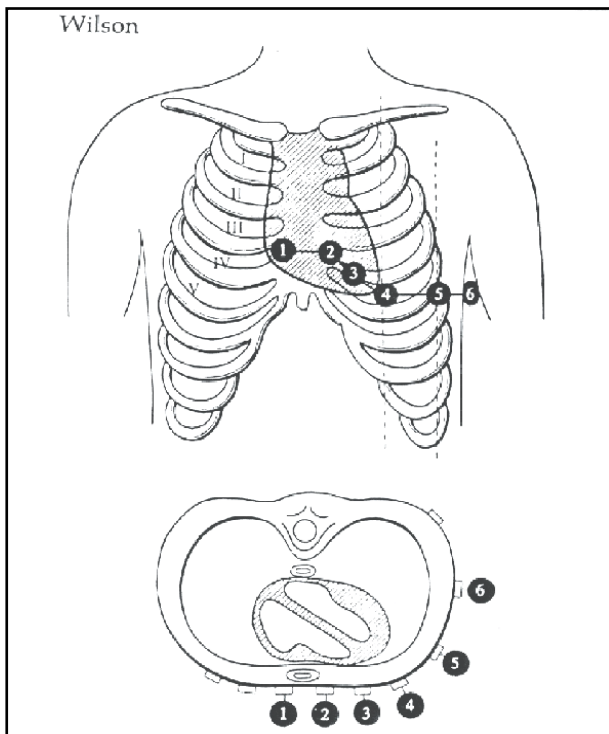
Hierbei wurden unter anderem Parameter wie das enddiastolische sowie endsystolische Volumen, die Ejektionsfraktion, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen nach Teichholz bestimmt, sowie die linksventrikuläre Masse sowohl systolisch als auch diastolisch und der Diameter des intraventrikulären Septums in der Diastole und in der Systole.

### **2.1.1.Ausschlusskriterien**

Für die QT-Analyse wurden folgende Ausschlusskriterien bestimmt:

- Probanden mit Vorhofflimmern
- Probanden mit ventrikulärer Schrittmacherstimulation
- Probanden mit komplettem Links- oder Rechtsschenkelblock, laut folgenden Definitionen
  - Kompletter Linksschenkelblock:  
QRS – Komplex in den Ableitungen V5, V6, aVL, I, >120 ms
  - Kompletter Rechtsschenkelblock:  
ein M-förmiger QRS – Komplex in der Ableitung V1 >120 ms
- Probanden mit einer Herzfrequenz größer 100 Schläge pro Minute
- Probanden mit inkomplettem Schenkelblock (QRS Komplex > 110 ms, <120 ms )

## 2.2. EKG Datenerhebung



**Abbildung 2.2.1.1.**  
Brustwandableitungen nach Wilson

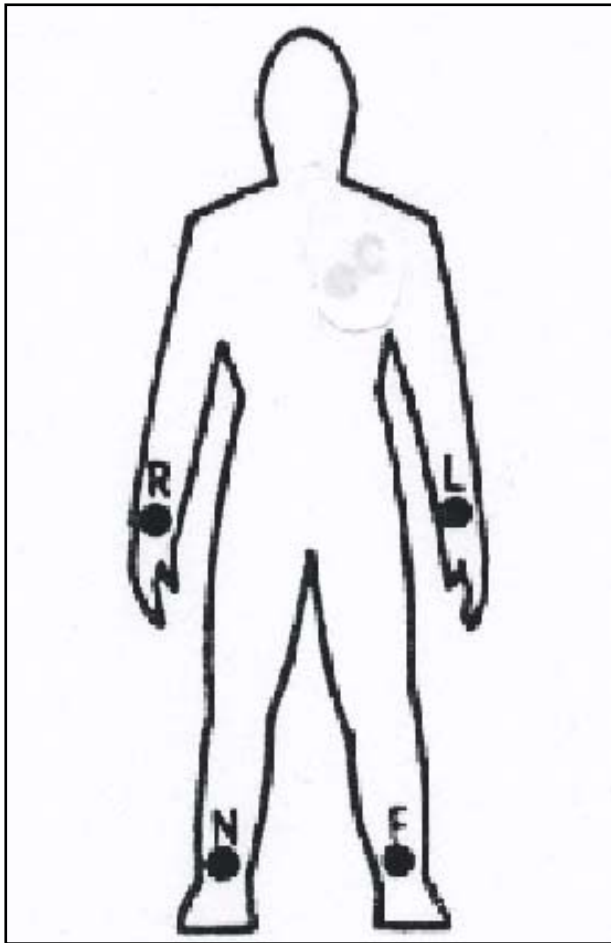
### 2.2.1. EKG Erstellung

Die Elektrokardiographie (EKG) registriert die bei jeder Herzaktion auftretenden Aktionsströme des Herzmuskels. Beim EKG erfolgt dies mit Hilfe von Elektroden, die auf der Haut angebracht werden. Die Elektrokardiographie in Ruhe ist ein fester Bestandteil des Untersuchungsprogramms in der KORA/MAGiC-Control Studie. Registriert wurde mit dem Mortara Portrait EKG-Gerät (Firma Mortara Instruments, USA).

Tabelle 2.2.1.1. Ableitstellen für die Brustwand-Ableitungen nach Wilson	
C1	4. ICR, rechter Sternalrand
C2	4. ICR, linker Sternalrand
C3	zwischen C2 und C4
C4	5. ICR, linke Medioclavikularlinie
C5	linke, vordere Axillarlinie in Höhe von C4
C6	linke, mittlere Axillarlinie in Höhe von C4

Das konventionelle EKG hat 12 Ableitungen ("Kanäle") in folgenden Ableitungsgruppen:

- die 3 Extremitätenableitungen nach Einthoven (Abl. I, II, III) und
- die 3 Extremitätenableitungen nach Goldberger (Abl. aVR, aVL, aVF)
- die 6 Brustwandableitungen nach Wilson (Abl. V1 – V6)



**Abbildung 2.2.1.2.**  
Extremitätenableitungen nach Goldberger

Die Aufzeichnung der 10 Sekunden EKGs erfolgte unter standardisierten Bedingungen in Ruhe. Hierzu erfolgte die Anbringung der 6 Brustwandableitungen nach Wilson (**Abbildungen 2.2.1.1.**), sowie der je 3 Extremitätenableitungen nach Goldberger (aVR, aVF, aVL) und nach Einthoven (I, II, III). Es sind insgesamt 4 Elektroden an den Positionen anzubringen, wie in **Abbildung 2.2.1.2.** dargestellt. Siehe hierzu auch **Tabelle 2.2.1.1.**

## **2.2.2. EKG Auswertung**

### **2.2.2.1.Rhythmus**

Sinusrhythmus wurde definiert nach allgemein gültigen Kriterien (regelmäßige P-Wellen mit regelmäßiger Überleitung(PQ)). Ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz unter 50 Schlägen pro Minute wurde als Sinusbradykardie, ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz über 100 Schlägen pro Minute als Sinustachykardie bezeichnet.

Bei einer Sinusarrhythmie waren zwar sowohl normale P-Wellen und schmale QRS-Komplexe als auch ein normaler Abstand zwischen P und QRS Komplexen vorhanden, die Abstände zwischen den einzelnen P Wellen waren jedoch unterschiedlich.

Unter Vorhofflimmern wurde die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmerwellen mit unregelmäßiger Überleitung verstanden. Ein weiterer Rhythmus, der in unserem Kollektiv beobachtet werden konnte, war die so genannte Vorhofbradykardie, oder supraventrikulärer Ersatzrhythmus, mit suprabifurkalem Ursprung und unveränderter QRS-Konfiguration **(15)**.

### **2.2.2.2.Lagetypen**

Die Richtung des größten Integralvektors (des Summenvektors aller Vektoren zu einem Zeitpunkt), projiziert auf die Frontalebene, wird als elektrische Herzachse bezeichnet. Sie stimmt bei normaler Erregungsausbreitung weitgehend mit der anatomischen Längsachse des Herzens überein. Daher lassen sich aus den Extremitätenableitungen (z.B. nach Einthoven) auch Rückschlüsse auf die Herzlage ziehen. Die Extremitätenableitungen stellen die Richtung des QRS Hauptvektors indirekt dar, rekonstruierbar im Einthoven-Dreieck (siehe **Tabelle 2.2.2.2.1.** in der Anlage).

### **2.2.2.3. Blockbilder**

Weiterhin wurden die EKG Daten auf das Vorliegen von Blockbildern hin untersucht.

Es wurde hierbei geprüft, ob eine atrio-ventrikuläre Erregungsüberleitungsstörung, also ein AV-Block vorlag, oder eine Störung der Kammererregung, wie zum Beispiel ein linksanteriorer Hemiblock oder ein kompletter bzw inkompletter Links- oder Rechtsschenkelblock . (siehe Anlage)

### **2.2.2.4. Manuelle EKG Auswertung**

Bei der manuellen Messung wurde der Papierausdruck des 10 Sekunden EKGs, welches mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm pro Sekunde geschrieben wurde, routinemäßig ausgewertet. Mit Hilfe eines EKG Lineals wurden an einem repräsentativen Herzschlag der RR-Abstand, die Dauer der P-Welle, die Amplitude der P-Welle, die PQ-Zeit, und die QT-Zeit in der Ableitung II sowie in der Ableitung V2 gemessen **(2)**. Zur Bestimmung der QT-Zeit wurde das Intervall von Beginn der Q-Zacke bis zum Schnittpunkt einer an die T-Welle

angelegten Tangente mit der Nulllinie gemessen **(33)**. Traten ventrikuläre oder supraventrikuläre Extrasystolen im EKG auf, so wurde das unmittelbar vorausgehende, sowie unmittelbar folgende Intervall von der Messung ausgeschlossen (nicht repräsentativer Herzschlag).

#### **2.2.2.5. Automatische EKG Auswertung**

Im Rahmen der automatischen EKG-Auswertung wurden alle EKG Datensätze digital durch das EKG Gerät ausgewertet. Die EKG Charakteristika (PQ-Zeit, QT-Zeit, Herzfrequenz) wurden automatisch auf dem EKG-Streifen mit ausgedruckt.

#### **2.2.2.6. Halbautomatische bzw. manuell nachkorrigierte EKG Auswertung**

Die halbautomatische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Auswertungsprogramms E-Scribe (Firma Mortara Instruments, USA). Eine halbautomatische Auswertung erfolgte bei denjenigen EKG Datensätzen, bei welchen eine Differenz von mehr als 20 Millisekunden zwischen manuell und automatisch gewonnenem Wert des RR-Intervalls oder der QT-Zeit auftraten. Das Ergebnis wurde als manuell oder automatisch nachkorrigierter Wert bezeichnet und wurde für die weitere Auswertung verwendet, da dieses Ergebnis als am genauesten betrachtet wurde. Im Rahmen dieser halbautomatischen (= manuell nachkorrigierten) Auswertung wurde durch den Untersucher der Beginn und Endpunkt einer zu messenden Strecke per Computer durch Cursor-Markierung genau bestimmt. Bei Werten, bei welchen aufgrund einer geringen Differenz der manuellen und automatischen Werte nicht nachkorrigiert wurde, wurde der automatisch gewonnene Wert für die weiteren Auswertungen herangezogen.

#### **2.2.2.7. Automatische versus manuelle Auswertung**

Um die Ergebnisse der manuellen und automatischen Auswertung zu validieren und um eine Aussage bezüglich der Vergleichbarkeit der beiden Auswertemethoden treffen zu können, wurden die erhobenen Werte der manuellen und automatischen Auswertung miteinander verglichen. Aus den Werten der RR- Abstände wurden anhand einer Formel die jeweiligen Herzfrequenzen bestimmt. Die hierdurch ermittelten Werte wurden miteinander verglichen und als Maß für die Übereinstimmung der Daten wurde der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Pearson bestimmt. (zu Korrelationskoeffizient siehe Kapitel 2.3, Statistik)

### 2.2.2.8. Einflussgrößen auf das QT-Intervall

Die Abhängigkeit der QT-Zeit von aus der Literatur bekannten singulären Faktoren (Herzfrequenz, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), arterielle Hypertonie linksventrikuläre Hypertrophie) wurde anhand einer Einzelregressionsanalyse überprüft.

Da die QT-Zeit frequenzabhängig ist wurden in dieser Arbeit auch verschiedene Korrekturformeln verglichen (Bazett, Fridericia, Hodges, Framingham). Zusätzlich wurde die QT-Zeit anhand der so genannten QTras Formel korrigiert. Hierbei handelt es sich um die Summe der durch lineare Regression ermittelten Korrekturfaktoren für Herzfrequenz (R), Alter (A) und Geschlecht (S).

#### 2.2.2.8.1. Herzfrequenz

Die Dauer der myokardialen Repolarisationszeit, also die QT-Zeit, ist abhängig von der Herzfrequenz, da die QT-Zeit üblicherweise bei schnellerer Herzfrequenz verkürzt und bei langsamerer Herzfrequenz verlängert ist. Aufgrund dessen muss eine auf die Frequenz bezogene Korrektur des gemessenen QT-Intervalls erfolgen, um die im EKG gemessene QT-Zeit bei unterschiedlicher Herzfrequenz vergleichbar machen zu können. Hierzu sind im Laufe der Zeit eine Vielzahl von Korrekturformeln entwickelt worden.

##### 2.2.2.8.1.1. Frequenzkorrektur der QT-Zeit anhand verschiedener QTc Formeln

Ein Teil dieser Arbeit bestand darin, die Ergebnisse verschiedener QT-Korrekturformeln untereinander zu vergleichen. Eine der ersten und am häufigsten gebrauchten QT-Korrekturformeln wurde bereits 1920 von **Bazett** entwickelt und wird wie folgt berechnet:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}. (4)$$

Die Korrekturformel nach **Fridericia**, welche ebenfalls 1920 entwickelt wurde, berechnet sich folgendermaßen:

$$QTc = QT / \sqrt[3]{RR}. (17)$$

1983 veröffentlichte **Hodges** mit Mitarbeitern die nach ihm benannte Formel. Sie wird wie folgt berechnet:

$$QTc = QT + 1.75 (\text{heart rate} - 60). (22)$$

Im Rahmen der Framingham Heart Study wurde schließlich 1992 die Framingham Korrekturformel erstellt. Die **Framingham** Formel lautet:

$$QTc = QT + 0.154 (1 - RR). (56)$$

Eine weitere Korrekturformel ist die so genannte QTras Formel, welche anhand eines multivariaten linearen Regressionsmodells am untersuchten Studienkollektiv erstellt wurde

und neben der Herzfrequenz als Kovarianten auch nach Geschlecht und Alter korrigiert.  
QTras Formel für Männer:

$$\text{QT-RAS} = \text{QT} - [0.152 \cdot (\text{RR} - 1000\text{ms})] - [0.318\text{ms/year} \cdot (\text{age} - 60 \text{ years})]$$

QTras Formel für Frauen

$$\text{QT-RAS} = \text{QT} - [0.154 \cdot (\text{RR} - 1000\text{ms})] - [0.207\text{ms/year} \cdot (\text{age} - 60 \text{ years})] - 4,58 \text{ ms (49)}$$

Die QTras-Formel wurde anhand einer groß angelegten epidemiologischen Untersuchung der Allgemeinbevölkerung im Raum Augsburg von Pfeuffer et al. neu entwickelt. Die Formel entstand anhand eines multivariaten linearen Regressionsmodells von 3966 Probanden welche die Kofaktoren Herzfrequenz, Geschlecht und Alter mit einbezog. Das hier untersuchte Studienkollektiv stellt eine Untergruppe daraus dar.

#### 2.2.2.8.2. Alter, Geschlecht und BMI

Um festzustellen, ob das Alter eines Probanden die Länge der QT-Zeit beeinflusst, wurden die Teilnehmer in folgende Altersgruppen eingeteilt: <30 Jahre, 31-40, 41-50, 61-70 und 71-80 Jahre. Der BMI wurde wie in Kapitel 2.1. beschrieben bestimmt. Zur Überprüfung der Abhängigkeit der QT-Zeit vom BMI wurde zum einen die Abhängigkeit der BMI Absolutwerte untersucht. Zum anderen wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen, die der Normalgewichtigen, mit einem BMI kleiner 25 kg/m<sup>2</sup> und die der Adipösen mit einem BMI größer 25 kg/m<sup>2</sup> eingeteilt.

#### 2.2.2.8.3. Arterieller Hypertonus

Tabelle 2.2.2.8.3.1.: Normotonie und Hypertonie		
Blutdruck ( mm Hg)	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Hochnormal	130 – 139	85 – 89
<b><u>Bluthochdruck</u></b>		
Stadium 1	140 – 159	90 – 99
Stadium 2	160 – 179	100 – 109
Stadium 3	> 180	> 110

Es wurde weiterhin untersucht, ob ein erhöhter Blutdruck als signifikanter Confounder der QT-Zeit gewertet werden kann. Ein normaler Blutdruck (Normotonus) und ein arterieller Hypertonus werden laut WHO wie in **Tabelle 2.2.2.8.3.1.** beschrieben definiert.

Eine Zuordnung zu einem dieser Bereiche ist nur nach wiederholten Blutdruck-Messungen zu verschiedenen Zeiten möglich. Daher wurde im Rahmen der Untersuchung bei den Studienprobanden unter standardisierten Bedingungen mit einem Abstand von mindestens fünfzehn Minuten insgesamt dreimal der Blutdruck gemessen. Von diesen drei Werten wurde der jeweils mittlere Messwert für die Untersuchung verwendet. Die Abhängigkeit der QTc-Zeit vom Blutdruck wurde auf drei verschiedene Arten untersucht: Es erfolgte zum einen die Einteilung in die Gruppe der Hypertoniker und der Nichthypertoniker. Für die Definition des Confounders Hypertonie im beschriebenen Kollektiv musste sowohl der systolische Blutdruckwert größer 140 mmHg und der diastolische Blutdruckwert größer 90 mmHg sein und zusätzlich die Frage nach bekanntem Hypertonus in der Vorgeschichte positiv beantwortet werden. Zum anderen erfolgte die Untersuchung der Abhängigkeit anhand der Absolutwerte sowohl vom diastolischen als auch vom systolischen Blutdruckwert.

#### **2.2.2.8.4. Linksventrikuläre Hypertrophie**

Von insgesamt 752 Probanden wurden durch geschulte Untersucher unter standardisierten Bedingungen Echokardiographien angefertigt. Als Parameter einer linksventrikulären Hypertrophie wurden die linksventrikuläre Masse und der Diameter des intraventrikulären Septums in der Diastole gewählt ( $\geq 11$  mm linksventrikuläre Hypertrophie)

### **2.3. Statistik**

Alle statistischen Parameter wurden mit den Windows-basierten Statistikprogrammen MedCalc® (Version 7.0.0.2, MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) und SPSS® (Version 12.0.1., LEAD Technologies, USA) bestimmt.

Zur Beschreibung der Übereinstimmung der erhobenen EKG Daten mittels manueller und automatischer EKG-Auswertung (siehe Kapitel 2.2.2, EKG-Auswertung) wurde die Korrelation der mit der jeweiligen Methode erhobenen Daten bestimmt. Der **Korrelationskoeffizient nach Pearson** ist ein Maß für den linearen Zusammenhang. Dabei wurden der Korrelationskoeffizient  $r$ ,  $r^2$  und das Signifikanzniveau  $p$  bestimmt. Ein  $p$ -Wert  $< 0.05$  galt hierbei als signifikant.

Im Rahmen der Untersuchung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die QT-Zeit wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere statistische Tests durchgeführt, um die Ergebnisse genauer



analysieren zu können. Zur Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede der QTc-Zeit wurde ein t-Test durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die QT Mittelwerte der untersuchten Männer und Frauen unterscheiden. Der arithmetische Mittelwert der beiden Untersuchungsreihen wurde aus der Summe der Messwerte geteilt durch ihre Anzahl bestimmt. Die zusätzlich angegebene Standardabweichung ist das Maß für die Abweichung von Einzelwerten einer Messreihe von ihrem arithmetischen Mittelwert. Sie ist definiert als der positive Wert der Wurzel aus der Varianz.

Weiterhin wurden **t-Tests bei unabhängigen Stichproben** durchgeführt, um die Mittelwerte zweier Fallgruppen zu vergleichen. Das angegebene p ist ein Maß für die Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte. Bei allen durchgeführten t-Tests galt  $p < 0,05$  als statistisch signifikant. Das bedeutet, dass ein durch den t-Test ermitteltes  $p < 0,05$  einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zweier zu vergleichender Wertegruppen beweist.

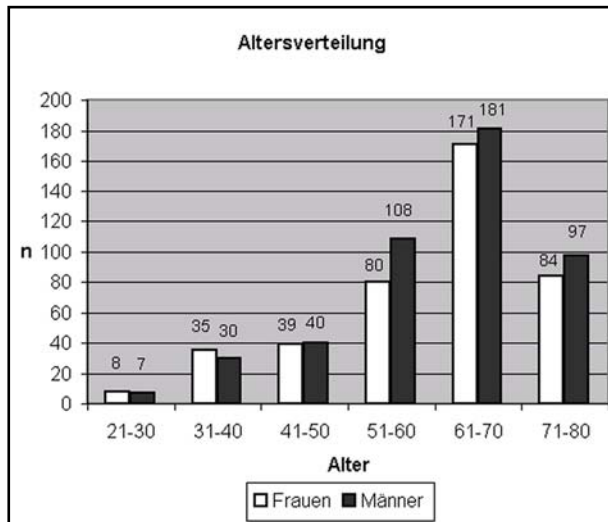
Um die Mittelwerte mehrerer Fallgruppen (beispielsweise die Ergebnisse der verschiedenen QTC Formeln) untereinander zu vergleichen wurde eine **ANOVA-Analyse für abhängige Stichproben** durchgeführt. Die Prozedur der einfaktoriellen ANOVA führt eine einfaktorielle Varianzanalyse für eine quantitative abhängige Variable mit einer einzelnen (unabhängigen) Faktorvariablen durch. Mit der Varianzanalyse wird die Hypothese überprüft, dass mehrere Mittelwerte gleich sind. Dieses Verfahren ist eine Erweiterung des t-Tests bei zwei Stichproben. Die einfaktorielle Varianzanalyse nach ANOVA wurde auch beim QTc Vergleich der verschiedenen Altersklassen durchgeführt.

Zur graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilung und Mittelwerte der verschiedenen in dieser Arbeit erhobenen quantitativen Werte wurden **Box-Plots** erstellt. Ein Box-Plot ist eine graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung einer Variablen X, die Zentrum, Streuung, Schiefe und Spannweite der Verteilung (inkl. möglicher Ausreißer) in einer Graphik zusammenfasst. Die Box umfasst die mittleren 50% der Verteilung und reicht daher vom unteren bis zum oberen Quartil. Der »Median« wird durch einen senkrechten Strich in der Box verdeutlicht. Durch zwei Linien ober- und unterhalb der Box wird die Spannweite der Verteilung dargestellt. Die Linien verbinden den minimalen Datenwert mit dem unteren Quartil bzw. das obere Quartil mit dem maximalen Datenwert. Die unteren und oberen 5% aller Datenwerte werden als Ausreißer (extreme Datenwerte) eingestuft und durch Punkte in der Darstellung kenntlich gemacht (55).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Merkmalsverteilung

##### 3.1.1. Biometrische Daten: Geschlecht, Alter, BMI



**Abbildung 3.1.1.1: Altersverteilung**

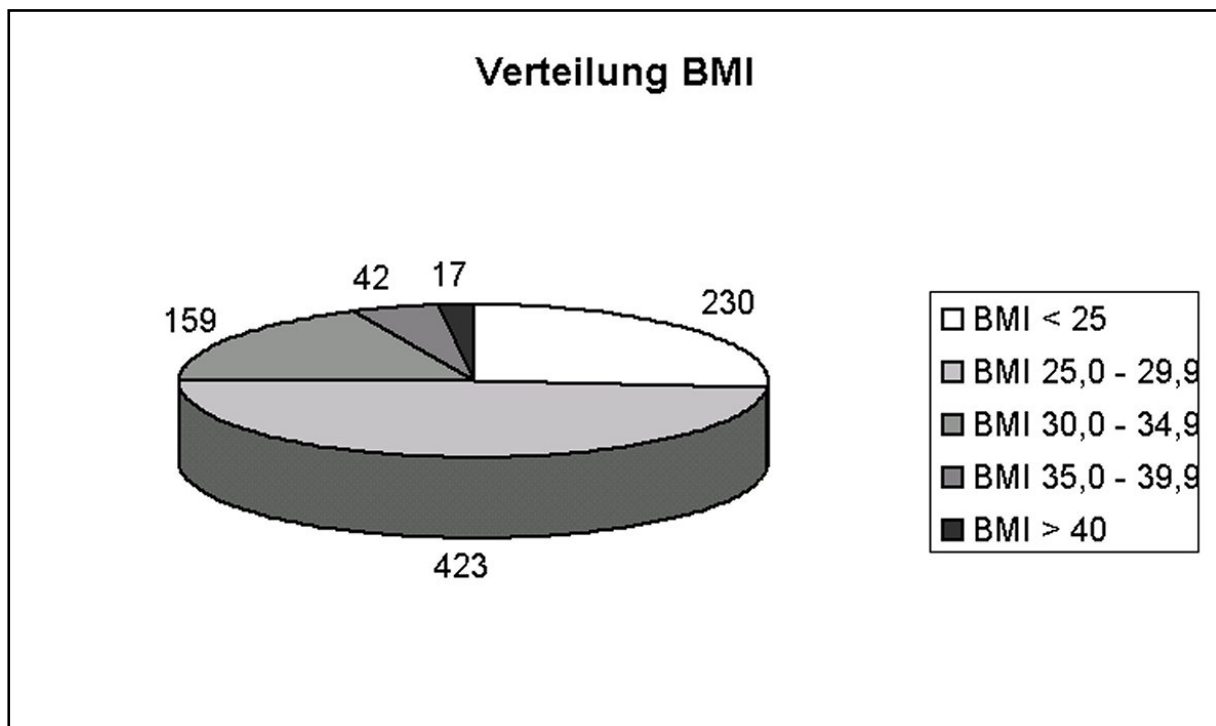
Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie 463 Männer und 417 Frauen (siehe auch Kapitel 2.1.). Dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von 53% zu 47% (Männer zu Frauen).

Aufgrund der oben beschriebenen Ausschlusskriterien wurden 83 Probanden nach der EKG Analyse aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen, so dass insgesamt 404 Männer und 393 Frauen in die Studie eingeschlossen wurden. Die detaillierte EKG Analyse ab Kapitel 3.1.3 befasst sich nur mit den eingeschlossenen

Probanden (n=797). Die biometrischen Daten, sowie Lagetypen, Rhythmen und Blockbilder beziehen sich auf das gesamte Kollektiv von 880 Teilnehmern.

**Abbildung 3.1.1.1** der Altersverteilung zeigt einen deutlichen Altersgipfel der 60–70 Jährigen bei einem mittleren Populationsalter von 60,3 Jahren. Insgesamt kann man beobachten, dass sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mehr als 80 Prozent über 50 Jahre alt waren.

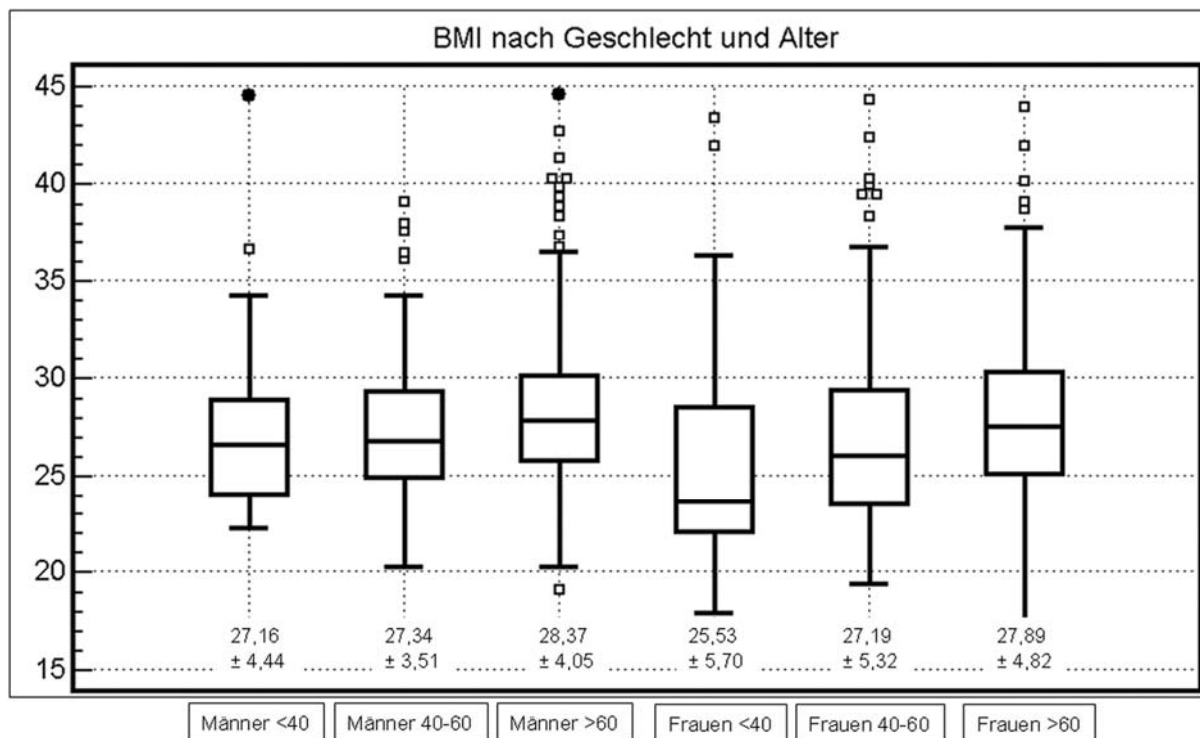
**Abbildung 3.1.1.2** beschreibt die Verteilung des BMI in der Studienpopulation und belegt, dass mit 48,56% beinahe die Hälfte der Probanden einen Body-Mass-Index von 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> aufwies. Laut Gewichtsklassifikation der WHO (**Tabelle 2.1.1.**) entspricht ein BMI von größer 25 kg/m<sup>2</sup> bereits einem Übergewicht, und fällt in die Klasse der Präadipositas. Mit 26,41% war die Gruppe der Normalgewichtigen mit einem BMI kleiner 25 kg/m<sup>2</sup> am zweitgrößten, an dritter Stelle gefolgt von der Gruppe der Probanden mit einem BMI zwischen 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> (18,25%), welche nach WHO der Adipositas Grad 1 entspricht. Adipositas Grad 2, also einen BMI von 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup>, wiesen 4,82% der Probanden auf. An Adipositas Grad 3 – extremer Fettleibigkeit - litten 1,95 % der Probanden mit einem BMI größer 40 kg/m<sup>2</sup>.



**Abbildung 3.1.1.2.: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI)**

Mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index von  $27,6 \text{ kg/m}^2$  und einer Standardabweichung von  $\pm 4,9$  bei den Männern und einem durchschnittlichen BMI bei den Frauen von  $27,9 \text{ kg/m}^2$ , Standardabweichung  $\pm 3,9$ , belegte der T-Test bei einem  $p > 0,05$  keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich des Body-Mass-Index.

In **Abbildung 3.1.1.3.** ist in einem Box-Plot-Diagramm die geschlechtsspezifische BMI-Verteilung nach Männern und Frauen getrennt dargestellt, aufgeteilt in 3 Altersgruppen: unter 40 Jährige, 40 bis 60 Jährige, und über 60 Jährige. Man kann deutlich erkennen, dass sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mit zunehmenden Alter der BMI ansteigt, und dass die Männer des Probandenkollektives einen im Mittelwert höheren BMI aufwiesen als die Frauen, was besonders deutlich in der Gruppe der unter 40 Jährigen zu sehen ist. Wie auch bereits aus **Abbildung 3.1.1.2.** ersichtlich, kann man auch hier erkennen, dass der Mittelwert des BMI bei allen Altersgruppen bei den Männern und bei den Frauen mehr als  $25 \text{ kg/m}^2$  beträgt und somit laut WHO Definition als übergewichtig gilt.



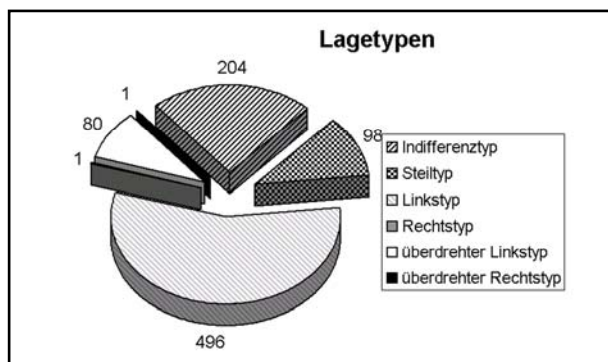
**Abbildung 3.1.1.3.: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI) nach Alter und Geschlecht**

### 3.1.2. Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie

Bei einer umfangreichen Anamneseerhebung im Rahmen der Studie wurden die Teilnehmer zum Thema Hypertonus befragt. Insgesamt wurden alle eingeschlossenen 797 Teilnehmer bezüglich der Hypertonie befragt. Dabei gaben 182 Männer (45%) und 160 (40%) Frauen an, an arterieller Hypertonie zu leiden. 127 der 182 Männer (70%) und 128 der 160 Frauen (80%) seien innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund des Hypertonus medikamentös behandelt worden. 214 Männer (53%) und 231 Frauen (58%) waren noch nie an Hypertonus erkrankt. Acht Männer und zwei Frauen konnten die Frage nicht beantworten. Die Probanden, welche in der Anamnese angaben an Bluthochdruck zu leiden und die gleichzeitig einen Blutdruckwert von diastolisch größer oder gleich 90 mmHg und systolisch größer gleich 140 mmHg aufwiesen, wurden für die weiteren Untersuchungen als Hypertoniker eingestuft. Insgesamt war dies bei 109 Probanden (14%) der Fall. Im Gegensatz hierzu wurden die Probanden, welche die Anamnese bezüglich des Hypertonus negativ beantworteten und welche einen Blutdruckwert diastolisch kleiner 90 mmHg und systolisch kleiner 140 mmHg aufwiesen als normoton eingestuft. Dies war bei 320 Probanden der Fall. Teilnehmer, die zwar einen erhöhten systolischen Wert aber einen normalen diastolischen Wert bzw. einen erhöhten diastolischen Wert aber keinen erhöhten systolischen Wert aufwiesen wurden hierbei nicht berücksichtigt, da sie laut der hier

verwendeten Definition weder in die Gruppe der Hypotoniker noch in die der Nicht-Hypotoniker fallen.

Insgesamt wurde bei 752 der 797 eingeschlossenen Probanden eine echokardiographische Bestimmung der intraventrikulären Septumdicke in der Diastole durchgeführt. Hiervon hatten 482 Probanden (229 Männer und 253 Frauen) eine diastolische intraventrikuläre Septumdicke kleiner 11 Millimeter. Bei 270 Probanden (150 Männer und 120 Frauen), war das intraventrikuläre Septum in der Diastole verdickt ( $\geq 11$  mm). Von diesen 270 Probanden waren 33 Männer (12%) und 17 Frauen (6%) nach oben genannter Definition Hypertoniker.



**Abbildung 3.1.3.1.**  
**Verteilung der EKG Lagetypen**

### 3.1.3. Rhythmus, Lagetypen und Blockbilder

Bei 849 Probanden (96,5%) wurde ein Sinusrhythmus bestimmt. Insgesamt 3,5% der Probanden wiesen einen anderen Rhythmus auf: Vorhofflimmern 13 Teilnehmer, Sinusarrhythmie 10 Teilnehmer, Schrittmacherrhythmus 8 Teilnehmer.

Die Auswertung der EKGs bezüglich der Lagetypen der Studienpopulation ergab eine häufige Prävalenz des Linkstyps mit insgesamt 56,36% (**Abbildung 3.1.3.1.**). Am zweithäufigsten waren Indifferenztypen vertreten mit 23,18%. Der Steiltyp machte 11,14% der Lagetypen aus, überdrehte Linkstypen gab es in 9,10 % der Fälle. Rechtstypen und überdrehte Rechtstypen machten jeweils nur 0,11% der Lagetypen aus.

**Tabelle 3.1.3.1.** beschreibt die Prävalenzen von Blockbildern im Gesamtkollektiv, als Ergebnis der manuellen Auswertung aller 880 auswertbaren 10 Sekunden EKGs.

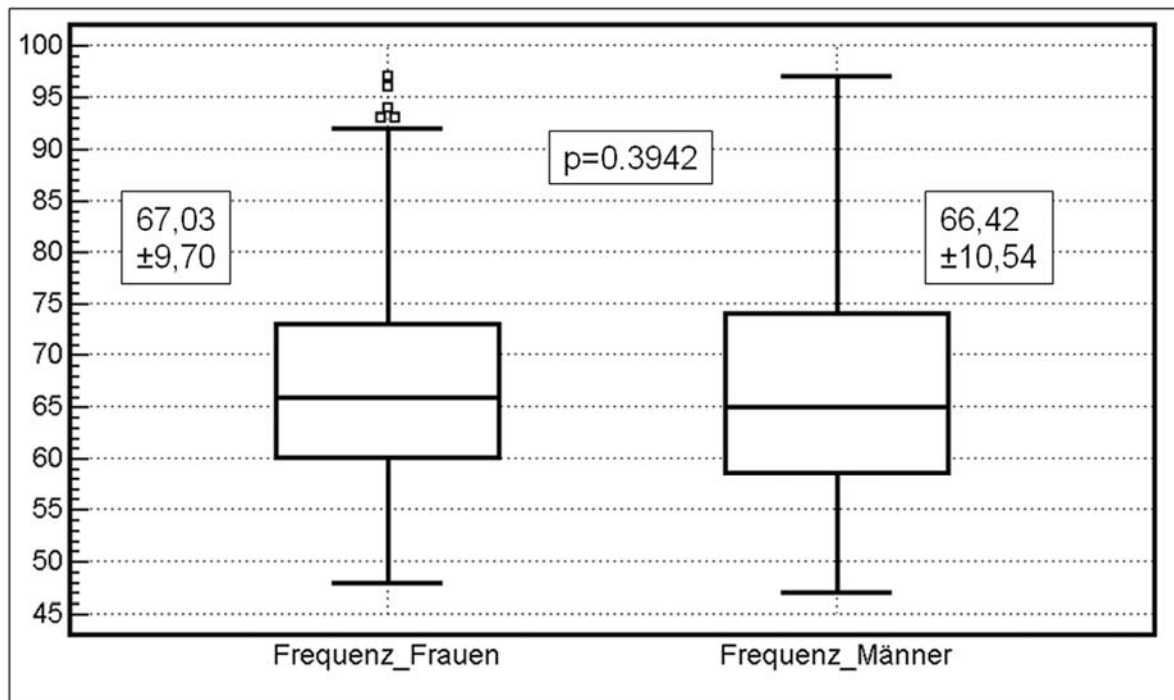
<b>Tabelle 3.1.3.1: Prävalenz von Blockbildern und EKG-Auffälligkeiten</b>		
AV-Block Grad I	34	3,9%
AV-Block Grad II	2	0,2%
AV-Block Grad III	6	0,7%
Inkompletter. Rechtsschenkelblock	22	2,5%
kompletter Rechtsschenkelblock	17	1,9%
inkompletter Linksschenkelblock	6	0,7%
kompletter Linksschenkelblock	12	1,4%
Linksanteriorer Hemiblock	43	4,9%
Supraventrikuläre Extrasystolen	12	1,4%
Ventrikuläre Extrasystolen	17	1,9%
signifikante Q-Zacken	9	1,0%
Delta-Wellen	1	0,1%
ST-Strecken Senkung	2	0,2%

### 3.1.4. Mittelwerte der EKG Analyse

Im Rahmen der EKG Auswertung wurden folgende Werte routinemäßig bestimmt: Herzfrequenz, RR-Abstand, Überleitungszeit (PQ-Zeit), Dauer der P-Welle und Breite des Kammerkomplexes (QRS Komplex). Die Mittelwerte dieser Analysen finden sich in **Tabelle 3.1.4.1.**, getrennt nach dem Geschlecht der Probanden.

<b>Tabelle 3.1.4.1. Allgemeine EKG Merkmale</b>		
	Männer n= 404	Frauen n= 393
Herzfrequenz	66	67
RR-Abstand	921	909
Dauer des QRS-Komplex	94	87
PQ-Zeit	168,4	159,5
P-Dauer	103	99

Die **Abbildung 3.1.4.1.** zeigt einen Vergleich der mittleren Herzfrequenzen getrennt nach Geschlecht. Frauen hatten im Schnitt eine etwas höhere Herzfrequenz als die Männer, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.



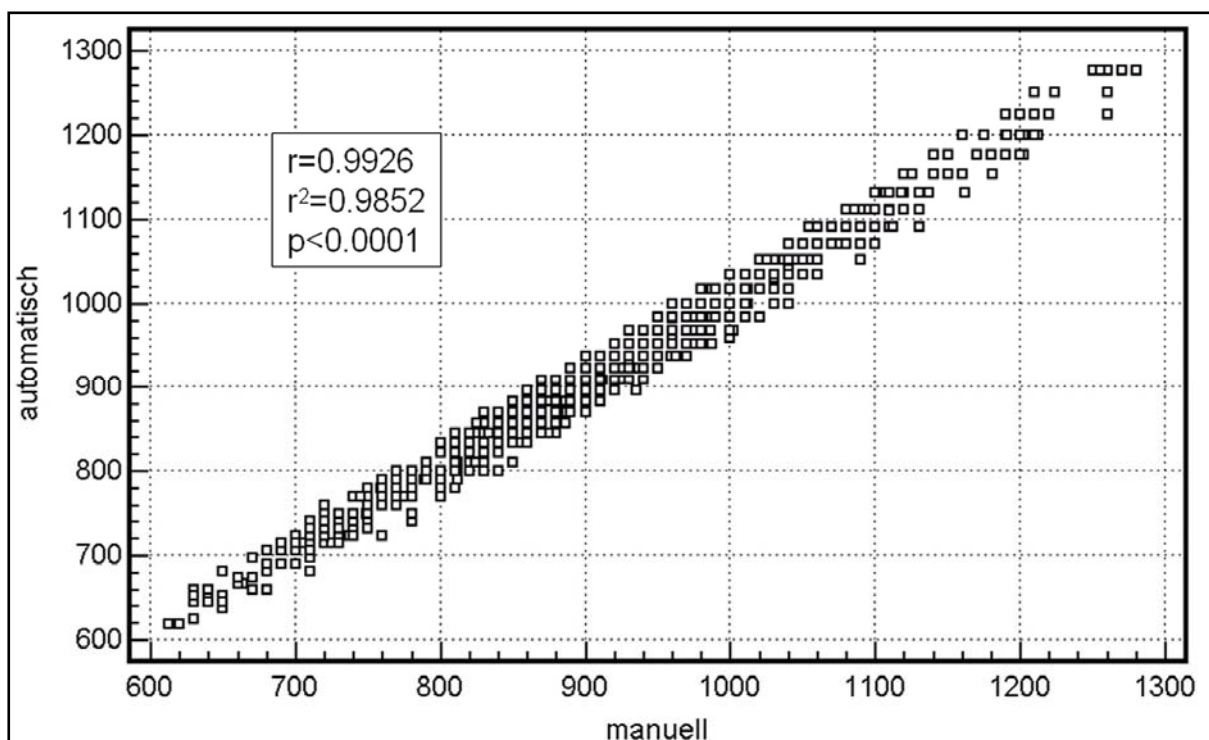
**Abbildung 3.1.4.1. Herzfrequenzverteilung Männer (n = 404) und Frauen (n = 393)**

### 3.2. Vergleich der manuellen und automatischen EKG Auswertung

Nachdem die erhobenen 10-Sekunden EKGs sowohl auf die in Kapitel 2.2.2. beschriebene manuelle, automatische als auch (in Fällen der Abweichung) auf halbautomatische Weise ausgemessen bzw. ausgewertet worden waren, wurden die Ergebnisse dieser Auswertemethoden miteinander verglichen, um eine Aussage über die Übereinstimmung der beiden Auswerteformen treffen zu können.

Bei der Analyse der Rhythmen wurden sowohl in der automatischen als auch in der manuellen Analyse bei 849 Probanden ein Sinusrhythmus und bei 13 Probanden Vorhofflimmern erkannt. Von 32 automatisch erkannten Links- bzw. Rechtsschenkelblöcken erwiesen sich 29 als richtig. Acht Schrittmacher-EKGs wurden durch beide Methoden identifiziert.

**Abbildung 3.2.1.** zeigt die Korrelation des mittels beider Auswertemethoden gemessenen RR-Abstandes. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r$  gleich 0,9926 ist die Korrelation der manuellen und automatischen Wertepaare des RR-Abstandes sehr hoch. Dies beweist auch eine Signifikanz von  $p < 0,0001$ .



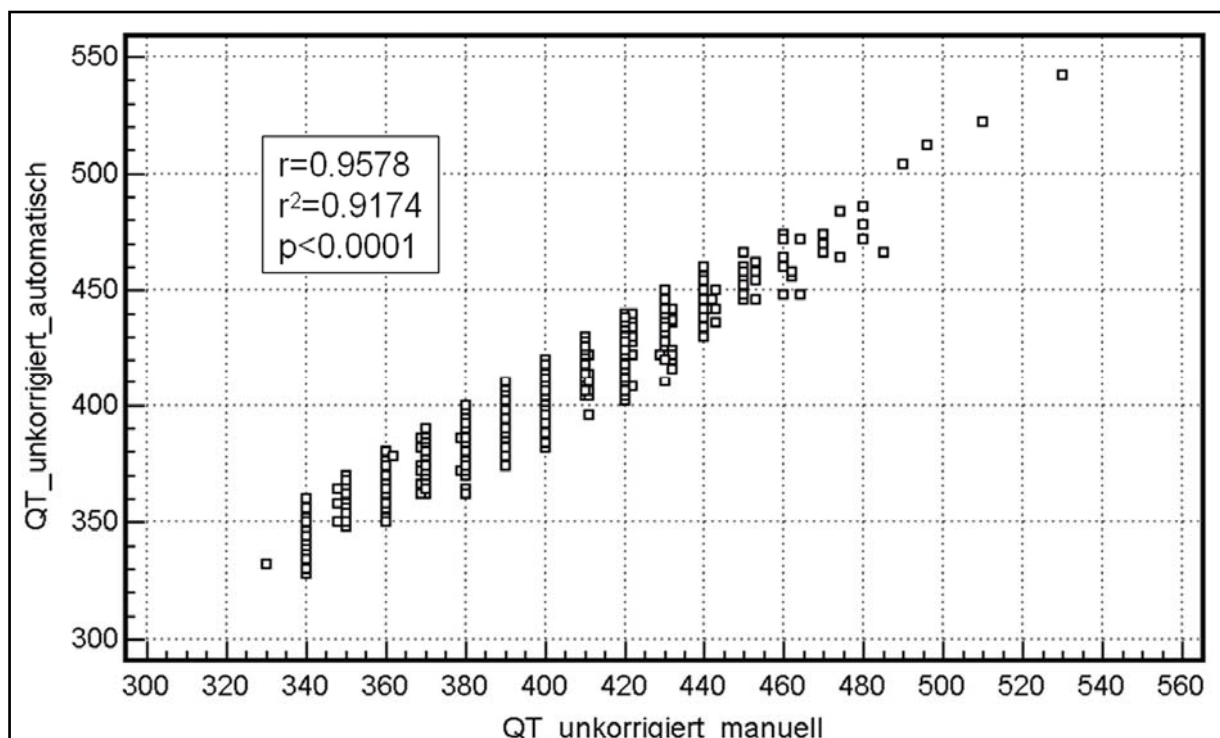
**Abbildung 3.2.1.:**  
**Korrelation der Herzfrequenz: manuelle vs. automatische Auswertung (n=797)**



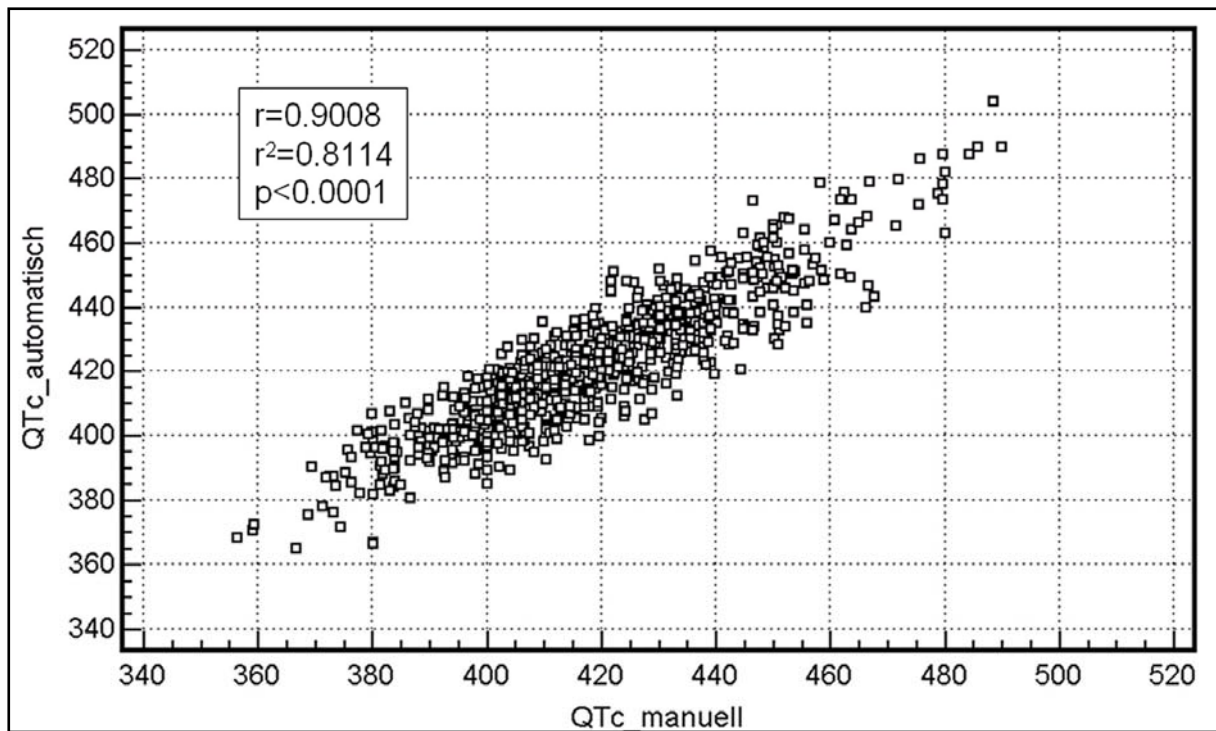
Diejenigen EKG-Datensätze, bei welchen eine Differenz des RR-Intervalls oder der QT-Zeit zwischen manueller und automatischer Messung von mehr als 20 Millisekunden festgestellt wurde, wurden wie oben beschrieben halbautomatisch nachkorrigiert. Dies war bei der Messung des RR-Abstandes in 105 Fällen der Fall, in 6 Fällen musste die automatische, in 99 Fällen die manuelle Messung nachkorrigiert werden. Bei der QT Messung wurde insgesamt 132-mal korrigiert, 14-mal die automatische und 118-mal die manuelle Messung.

Die Korrelation der unkorrigierten QT-Zeit der manuellen sowie der automatischen Auswertung ist in **Abbildung 3.2.2.** dargestellt. Auch hier ist die Korrelation mit einem Korrelationskoeffizient von  $r$  gleich 0,9578 und einem  $p < 0,0001$  sehr hoch.

Die Korrelationen der errechneten QTc-Zeiten ist in **Abbildung 3.2.3.** dargestellt. Hierfür wurden für die automatisch errechneten QTc-Werte die automatisch erhobenen RR-Abstände in die QT Korrekturformel nach Bazett eingesetzt, für die manuell erstellten Werte wurden die manuell gemessenen RR-Abstände verwendet. Die Werte der automatisch erstellten QTc-Zeit ist auf der y-Achse dargestellt, auf der x-Achse sind die manuell erstellten QTc-Zeiten dargestellt. Auch hier ist die Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r$  gleich 0,9008 sehr hoch. Dieses Ergebnis ist mit  $p < 0,0001$  hoch signifikant.



**Abbildung 3.2.2.: Korrelation der QT-Zeit (unkorrigiert):  
Manuelle vs. Automatische Auswertung (n=797)**



**Abbildung 3.2.3.: Korrelation der QTc-Zeit  
Manuelle vs. Automatische Auswertung (n=797)**

### 3.3.Frequenzkorrektur des QT-Intervalls:

#### Vergleich der verschiedenen QT-Formeln

Um den Einfluss verschiedener Korrekturformeln auf das QT-Intervall zu beleuchten wurde mit Hilfe der oben beschriebenen Formeln die jeweiligen korrigierten QTc-Zeiten bestimmt und die Ergebnisse der ermittelten QTc-Zeiten in Verteilungsdiagrammen dargestellt. In **Tabelle 3.3.1.** sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die minimalen als auch maximalen Werte der verschiedenen Korrekturformeln dargestellt.

<b>Tabelle 3.3.1. Beschreibung der QTc-Werte der vier verglichenen Korrekturformeln</b>				
	QTc Mittelwert	QTc Standardabweichung	QTc Minimum	QTc Maximum
Bazett	422	21	365	504
Fridericia	415	20	354	523
Hodges	415	20	353	507
Framingham	399	30	330	530
QTras	410	20	344	493

In **Abbildung 3.3.1.** ist zunächst die Korrelation der unkorrigierten QT-Zeit mit der Herzfrequenz, hier als RR-Zacken Abstand bezeichnet, dargestellt. Wie vermutet zeigt sich hier mit einem r von 0,7807 und einem p kleiner 0,0001 eine statistisch signifikante Korrelation.

**Abbildung 3.3.2.** zeigt die Ergebnisse der QTc-Zeiten der Formel nach Bazett. Der Mittelwert der errechneten QTc-Zeiten nach Bazett betrug 422 ms. Der errechnete minimale QTc Wert nach der Bazett Formel betrug 365 ms, der maximale QTc Wert 504 ms.

In **Abbildung 3.3.3.** sind die QTc-Zeiten der Korrekturformeln nach **Fridericia** dargestellt. Hier betrug der Mittelwert der QTc-Zeiten 415 ms, der minimale sowie der maximale Wert waren im Vergleich zur Bazett Korrekturformel mit 354 ms für den minimalen und 523 ms für den maximalen QTc Wert kürzer bzw. länger als die nach der Bazett Formel errechneten Werte.

Die nach **Hodges** berechneten QTc-Zeiten sind in **Abbildung 3.3.4.** dargestellt. Hier betrug der Mittelwert wie bei den Werten nach Fridericia 415 ms, die nach Fridericia kürzeste QTc-Zeit war 353 ms lang, die längste 507 ms.

Die nach **Framingham** berechneten QTc-Zeiten wiesen mit einem Mittelwert von 399 ms die kürzesten Werte auf und sind in **Abbildung 3.3.5.** dargestellt. Mit der kleinsten QTc-Zeit von 330 ms und der längsten von 530 ms weisen sie die größte Spannweite der errechneten Werte auf und haben auch im Vergleich zu den anderen Formeln den kleinsten bzw. größten Wert.

**Abbildung 3.3.6.** zeigt die Ergebnisse der Korrekturformel nach **RAS**, also nach Herzfrequenz Alter und Geschlecht nach Pfeuffer et al. Die kürzeste nach QTras korrigierte QTc-Zeit betrug 344 ms, die längste nach QTras korrigierte Zeit war mit 493 ms im Vergleich

zu den anderen Korrekturformeln am kürzesten. Der Mittelwert betrug 410 ms und war zwar deutlich länger als der QTc Mittelwert nach Framingham, jedoch im Vergleich mit den Korrekturformeln nach Bazett, Fridericia und Hodges deutlich kürzer.

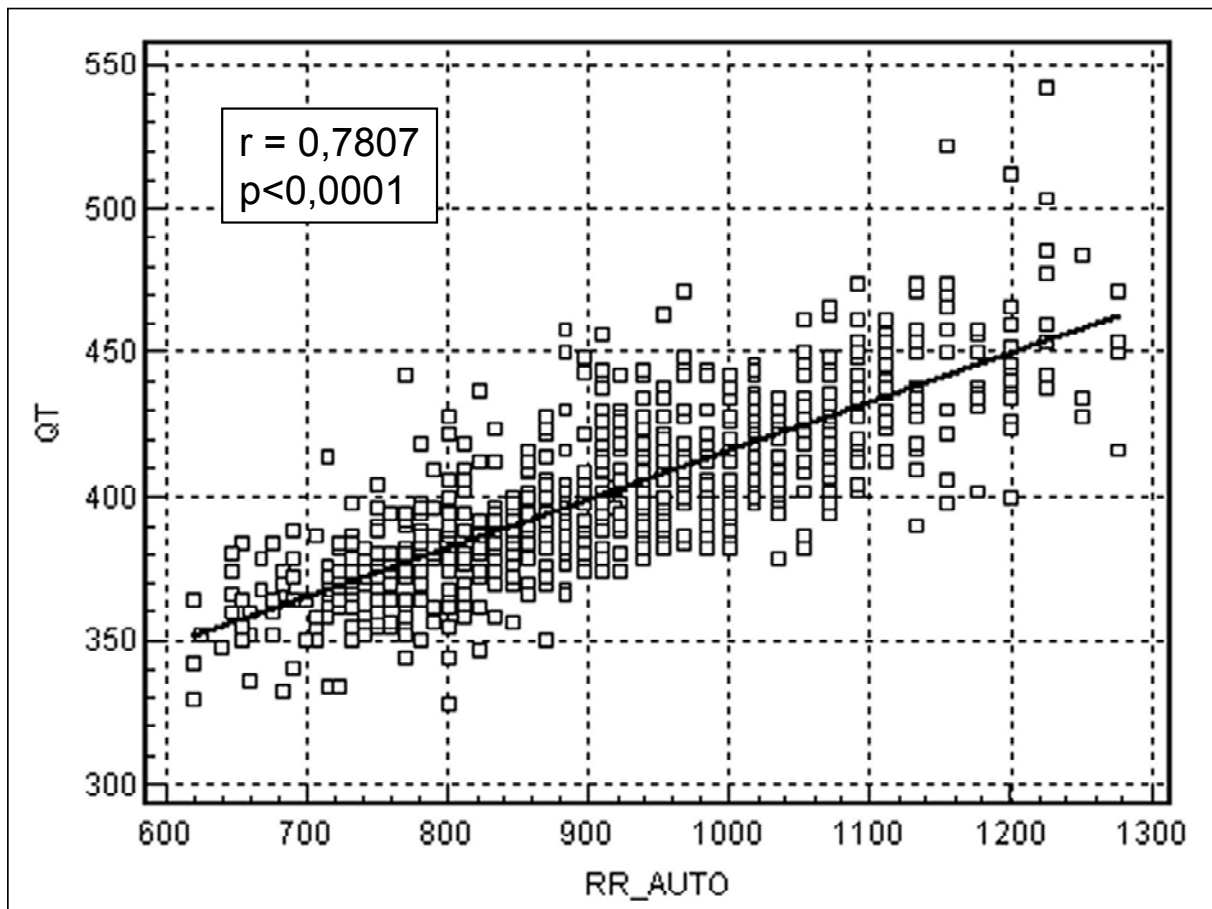


Abbildung 3.3.1. Korrelation der unkorrigierten QT-Zeit mit Herzfrequenz (n=797)

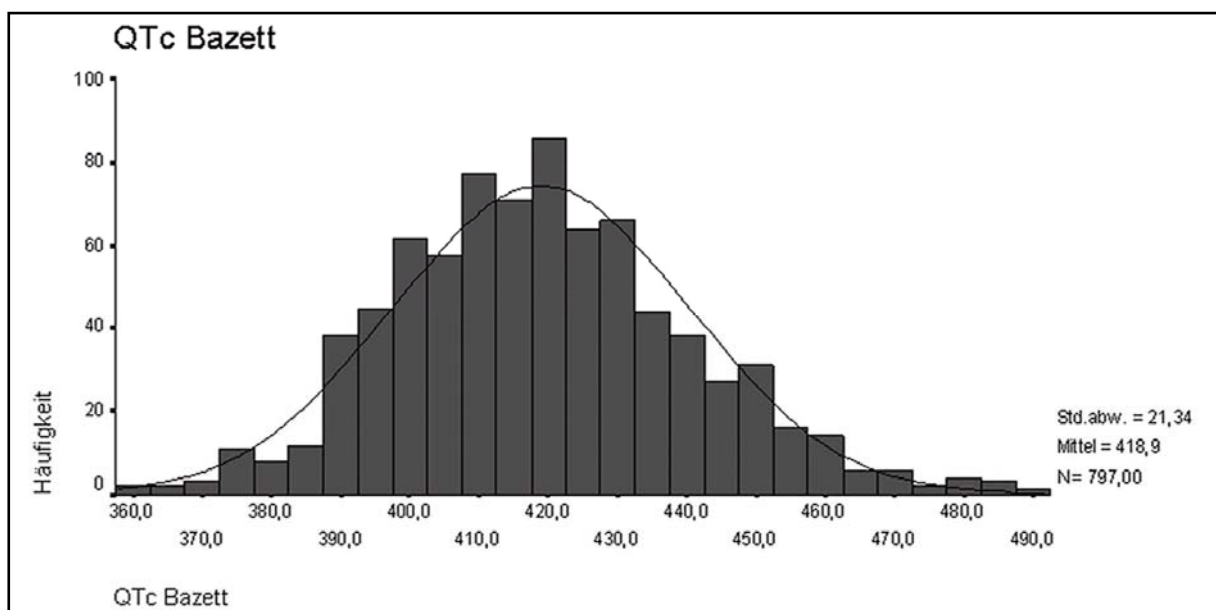
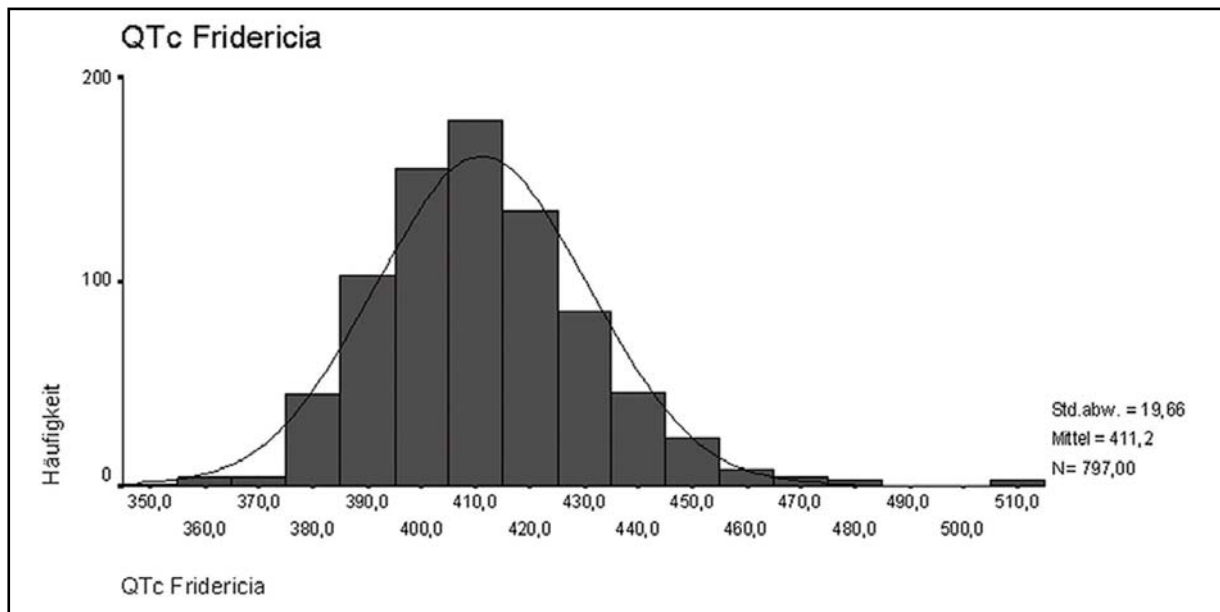
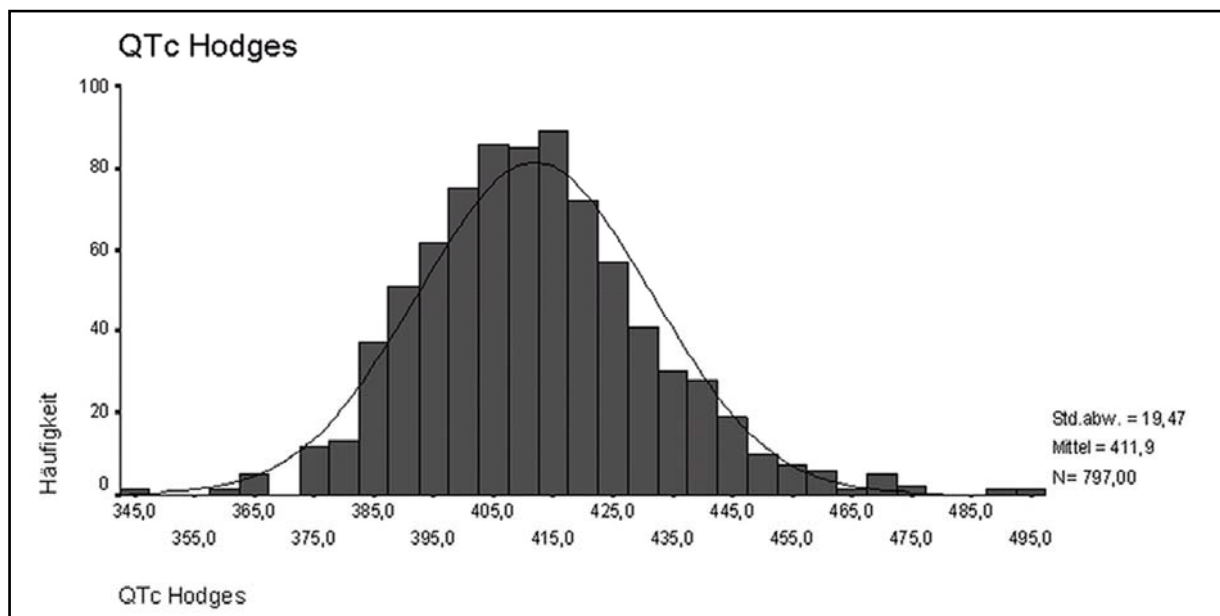


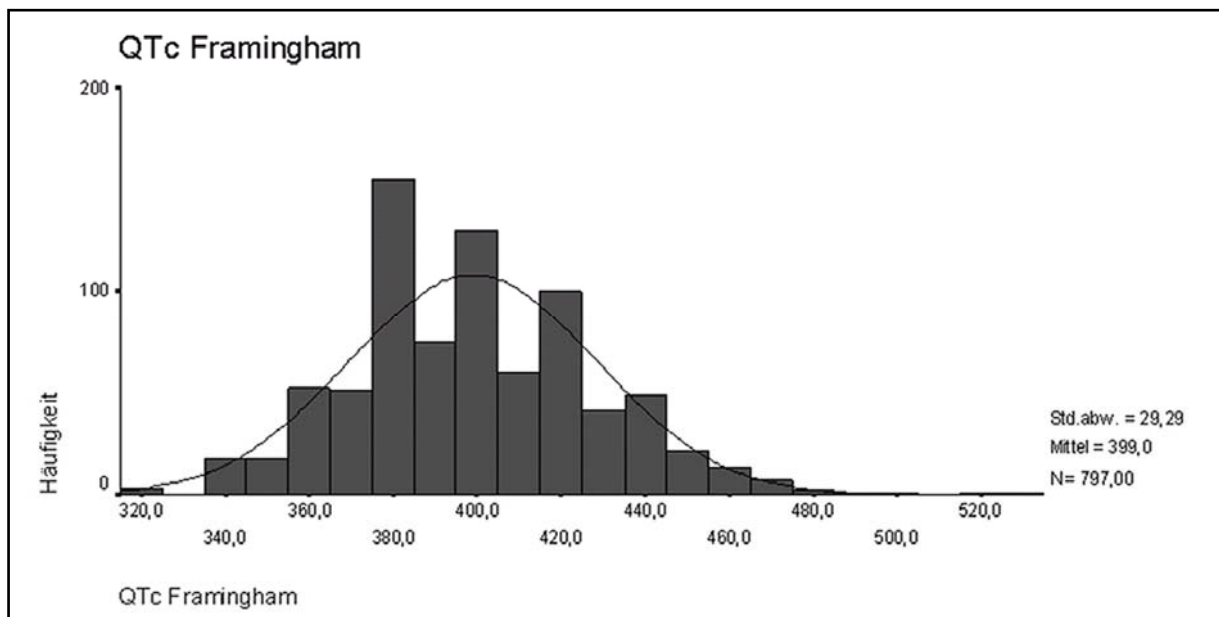
Abbildung 3.3.2.: Verteilung der QTc nach Bazett



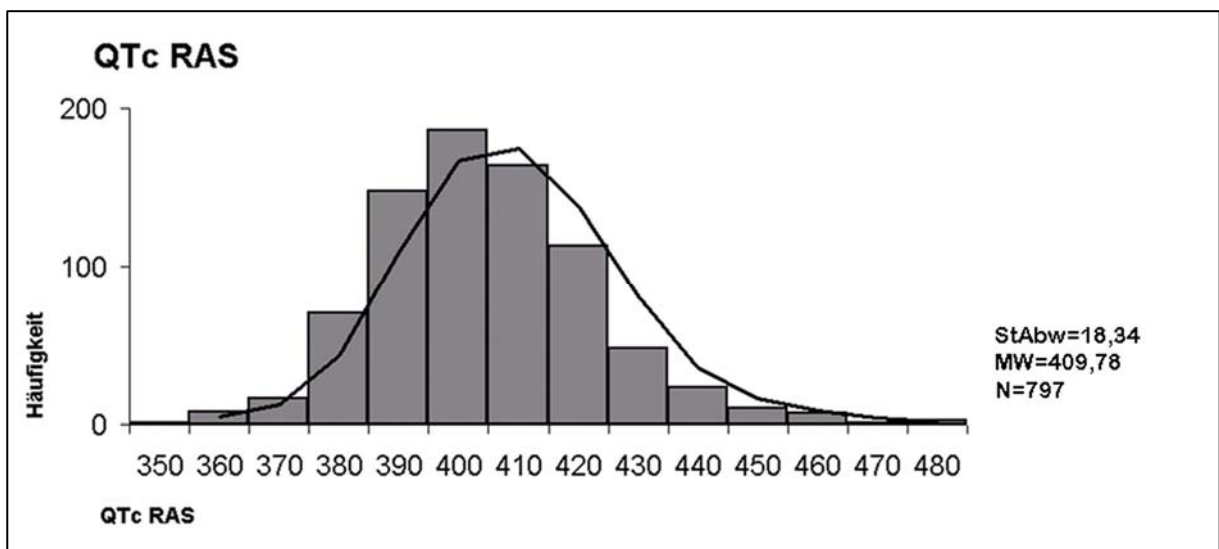
**Abbildung 3.3.3.: Verteilung QTc-Zeit nach Fridericia**



**Abbildung 3.3.4.: Verteilung QTc-Zeit nach Hodges**

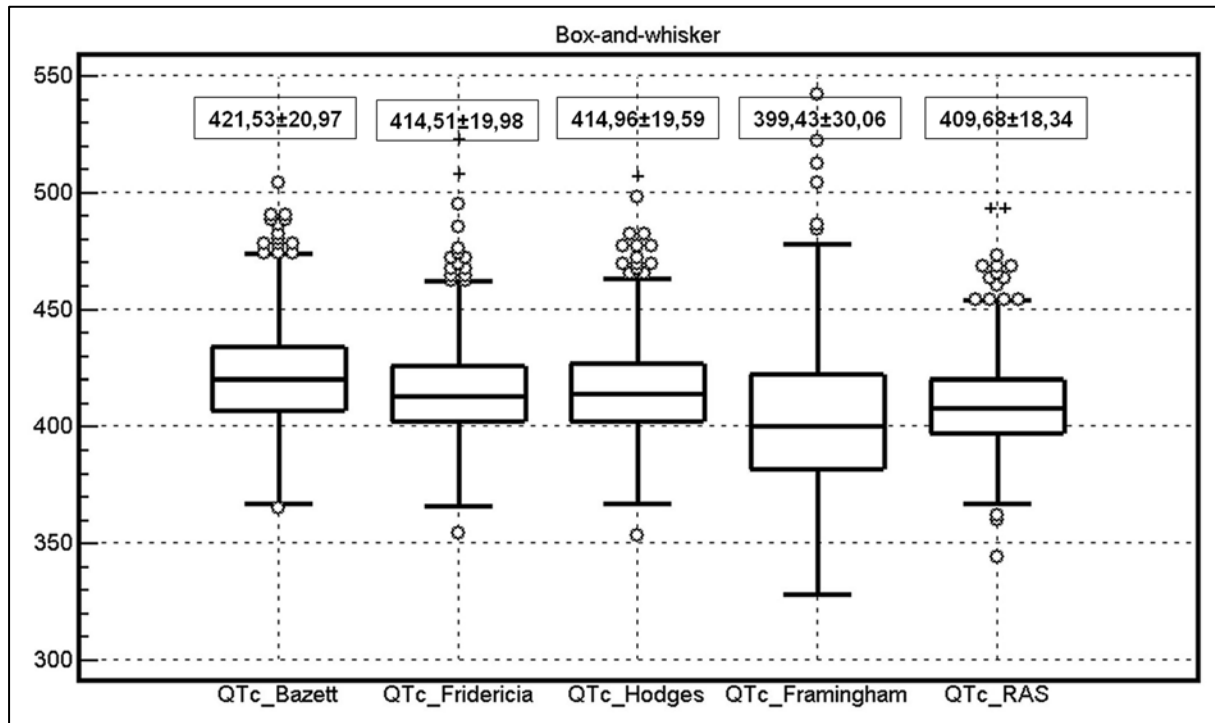


**Abbildung 3.3.5.: Verteilung QTc-Zeit nach Framingham**



**Abbildung 3.3.6.: Verteilung QTc-Zeit nach RAS**

Sowohl die durchgeführte Multivarianzanalyse nach ANOVA zum Vergleich der Mittelwerte der fünf verschiedenen Korrekturformeln als auch der einzelne Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test (Tabelle 3.3.2.) ergab signifikante Unterschiede zwischen den fünf Korrekturmethode(n). (**Abbildung 3.3.7.**).



**Abbildung 3.3.7.: Vergleich der mittleren QTc-Zeiten aller fünf Korrekturmethode(n)**  
 $p < 0,001$

In **Tabelle 3.3.3.** sind die Ergebnisse der verschiedenen Korrekturmethode(n) bei unterschiedlicher Herzfrequenz dargestellt.

Während die QTc Werte der Korrekturformeln nach Hodges und Fridericia relativ ähnlich sind, fallen die hiervon sehr abweichenden QTc Werte nach Framingham auf, welche wiederum den unkorrigierten QTc Werten recht ähnlich sind. Betrachtet man die Werte nach Bazett, so kann man erkennen, dass die QTc-Werte mit steigender Herzfrequenz nicht wie im Falle Fridericia, Hodges und Framingham und auch bei den unkorrigierten QTc-Werten abnehmen, sondern zunehmen. Die Ergebnisse der mit der QTras Formel korrigierten QTc-Zeiten fallen durch relativ homogene Werte in den verschiedenen Frequenzbereichen auf. Anhand einer Multivarianzanalyse nach ANOVA konnte gezeigt werden, dass auch bei den verschiedenen Herzfrequenzen von  $<60$  Schlägen/Minute,  $60-80$  Schlägen/Minute und einer Frequenz  $>80$  Schlägen/Minute die fünf verschiedenen verwendeten Formeln signifikant unterschiedliche Ergebnisse liefern.

<b>Tabelle 3.3.2.:</b> <b>Vergleich der Mittelwerte der verschiedenen Korrekturmethode n mittels t-Test</b>					
	QT Bazett	QT Fridericia	QT Hodges	QT Framingham	Qtras
QT Bazett	n.a.	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
QT Fridericia	p<0,001	n.a.	p=0,0043	p<0,001	p<0,001
QT Hodges	p<0,001	p=0,0043	n.a.	p<0,001	p<0,001
QT Framingham	p<0,001	p<0,001	p<0,001	n.a.	p<0,001
QTras	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	n.a.

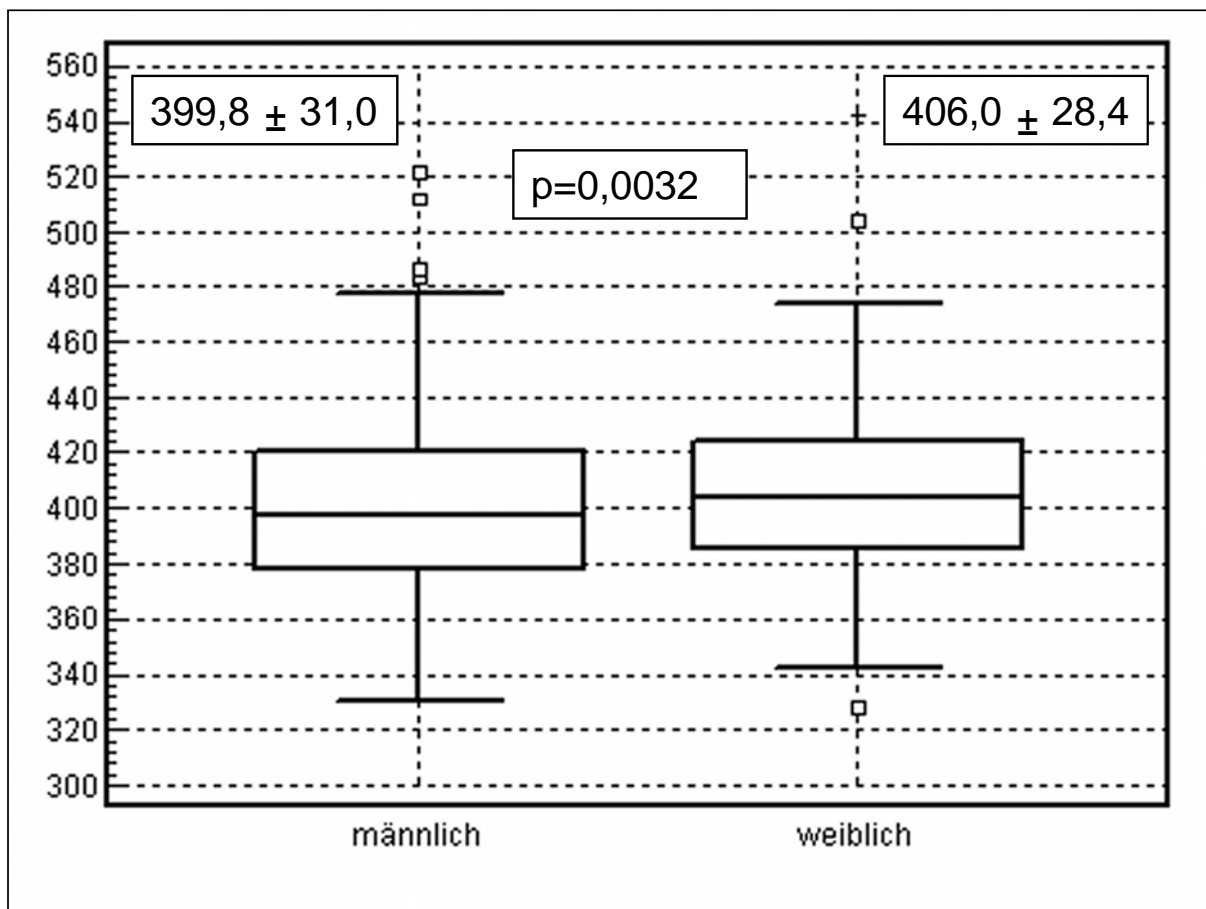
<b>Tabelle 3.3.3.: Korrigierte QT-Zeiten der verschiedenen Korrekturmethode n in Abhängigkeit von der Herzfrequenz</b>							
	QTc Bazett	QTc Fridericia	QTc Hodges	QTc Framingham	QTc RAS	QT unkorrigiert	ANOVA
gesamt	422	415	415	399	410	403	p<0.01
HF < 60	413	423	419	426	411	433	p<0.01
HF 60-79	423	412	414	393	410	398	p<0.01
HF > 80	437	411	412	364	407	367	p<0.01



### 3.4. Einflussgrößen des QT-Intervalls

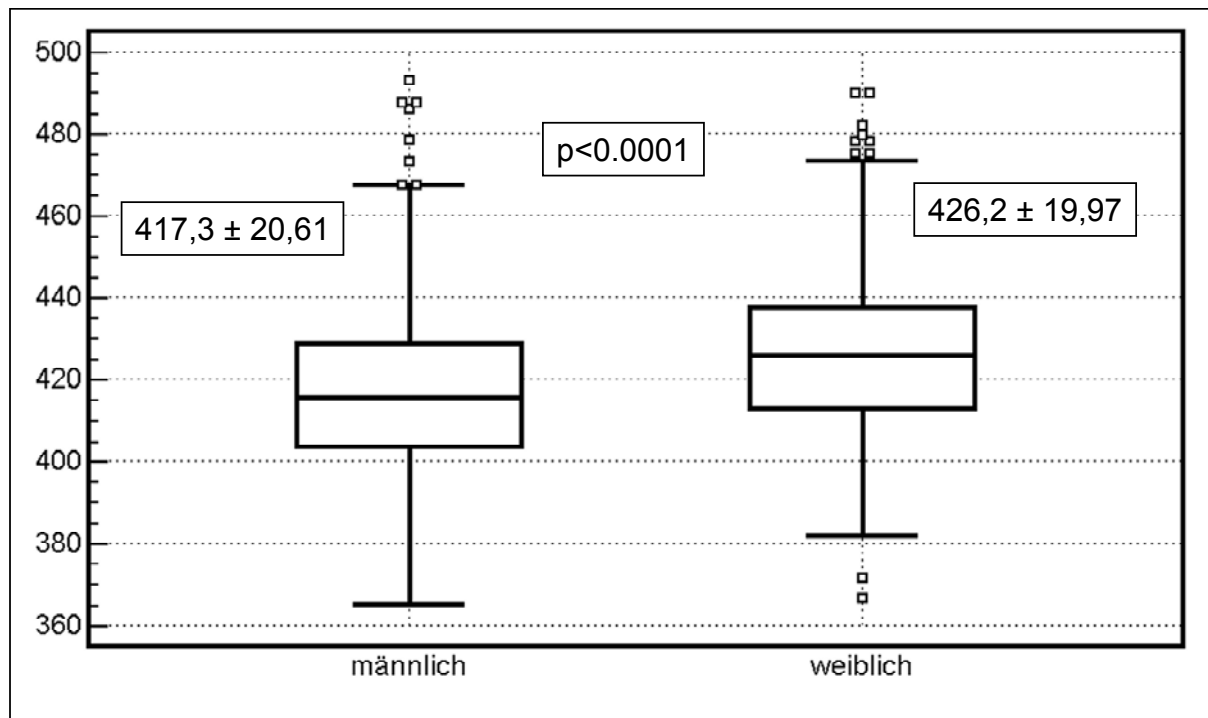
#### 3.4.1. Abhängigkeit des QT-Intervalls vom Geschlecht

In **Abbildung 3.4.1.1.** ist die Abhängigkeit der QT-Zeit vom Geschlecht in einem Boxplot-Diagramm dargestellt. Aus diesem Diagramm geht hervor, dass bei den Männern im vorliegenden Kollektiv die QT-Zeit mit im Mittel 399,8 Millisekunden und einer Standardabweichung von 31,0 kürzer ist als bei den Frauen mit einer mittleren QT-Zeit von 406,0 Millisekunden und einer Standardabweichung von 28,4. Dieser Unterschied ist mit einem p von 0,0032 statistisch signifikant, wie aus dem zugehörigen t-Test hervorgeht.



**Abbildung 3.4.1.1.: Abhängigkeit der unkorrigierten QT-Zeit vom Geschlecht**  
Männer n=404, Frauen n=393

In **Abbildung 3.4.1.1.** ist die Abhängigkeit der QTc-Zeit vom Geschlecht in einem Boxplot-Diagramm dargestellt. Auch hier kann man erkennen, dass die weiblichen Probanden mit einer mittleren QTc-Zeit von 426,24 ms und einer Standardabweichung von 19,97 ms eine deutlich längere Repolarisationszeit aufweisen als die männlichen Probanden mit einer mittleren QTc-Zeit von 417,31 ms und einer Standardabweichung von 20,61 ms. Zur Untersuchung der Signifikanz wurde ein t-Test durchgeführt. Das Ergebnis des t-Testes zeigte einen deutlich signifikanten Unterschied der QTc-Zeiten mit einem p kleiner 0,001.



**Abbildung 3.4.1.1.: Abhängigkeit der QTc-Zeit vom Geschlecht**

**Männer n=404, Frauen n=393**

### 3.4.2. Abhängigkeit des QT-Intervalls vom Alter

Beeinflusst das Alter der Probanden die Dauer der Repolarisationszeit? Hierzu wurden die Probanden nach Geschlechtern getrennt, in Abhängigkeit ihres Alters in mehrere Gruppen eingeteilt, wie in Kapitel 2.1. beschrieben. Für jede Altersgruppe wurde die mittlere QT- bzw. QTc-Zeit ermittelt.

Tabelle 3.4.2.1. QTc und Alter					
Alter	N	Mittelwerte	Standardabweichung	Minimum	Maximum
>30	15	414	18	387	459
31-40	64	415	19	372	455
41-50	73	417	21	365	504
51-60	174	421	20	367	480
61-70	323	423	21	368	488
71-80	148	425	22	367	490
Gesamt	797	422	21	365	504

Die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen und die Maxima und Minima der QTc-Zeiten der jeweiligen Altersgruppen, nicht nach Geschlechtern getrennt, zeigt **Tabelle 3.4.2.1.** Die so erhobenen Daten zeigen einen deutlichen Trend hinsichtlich der Zunahme

der Repolarisationszeit mit steigendem Alter. Anhand einer ANOVA-Varianzanalyse wurde überprüft, ob sich die Mittelwerte der verschiedenen Altersgruppen unterscheiden. Der Vergleich der Mittelwerte der insgesamt 6 Altersgruppen untereinander ergab einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte mit einem  $p$  gleich 0,007.

**Abbildung 3.4.2.1.** zeigt die Korrelation der QT-Zeit und des Alters der Probanden. Es lässt sich mit einem  $r$  von 0,1329 und einem  $p$  von 0,0002 eine signifikante Korrelation der QT-Zeit und des Alters erkennen.

Das Ergebnis der Einteilung in verschiedene Altersgruppen, nach Geschlechtern getrennt zeigen die **Abbildungen 3.4.2.2.** sowie **3.4.2.3.** anhand von Boxplot-Diagrammen für die unkorrigierte QT- sowie für die nach Bazett korrigierte QTc-Zeit.

Aus den Abbildungen kann man erkennen, dass, wie bereits im Kapitel 3.4.1. beschrieben, die Frauen im Vergleich zu den Männern auch in den jeweiligen Altersstufen eine längere unkorrigierte als auch korrigierte QT-Zeit aufweisen, welche sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mit steigendem Alter kontinuierlich zunehmen.

Im Falle der unkorrigierten QT-Zeit ist sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen in der Altersgruppe der 41-50 Jährigen dieser Trend nicht bestätigt, die QT-Zeiten sind kürzer als in der jüngeren Gruppe der 31-40 Jährigen.

Die QTc-Zeit bei den Frauen unter 30 Jahren ist länger als in den höheren Altersgruppen, was an einem Ausreißer (einer Probandin mit einer QTc-Zeit von 459 Millisekunden) und der geringen Fallzahl dieser Altersgruppe liegt.

Die Differenz der Mittelwert zwischen Männern und Frauen nimmt ab dem Alter von 60 Jahren ab, weist jedoch immer noch einen signifikanten Unterschied auf, bei den Frauen der Altersgruppe der 71-80 jährigen ist die unkorrigierte QT-Zeit sogar wieder kürzer als in der jüngeren Altersgruppe.

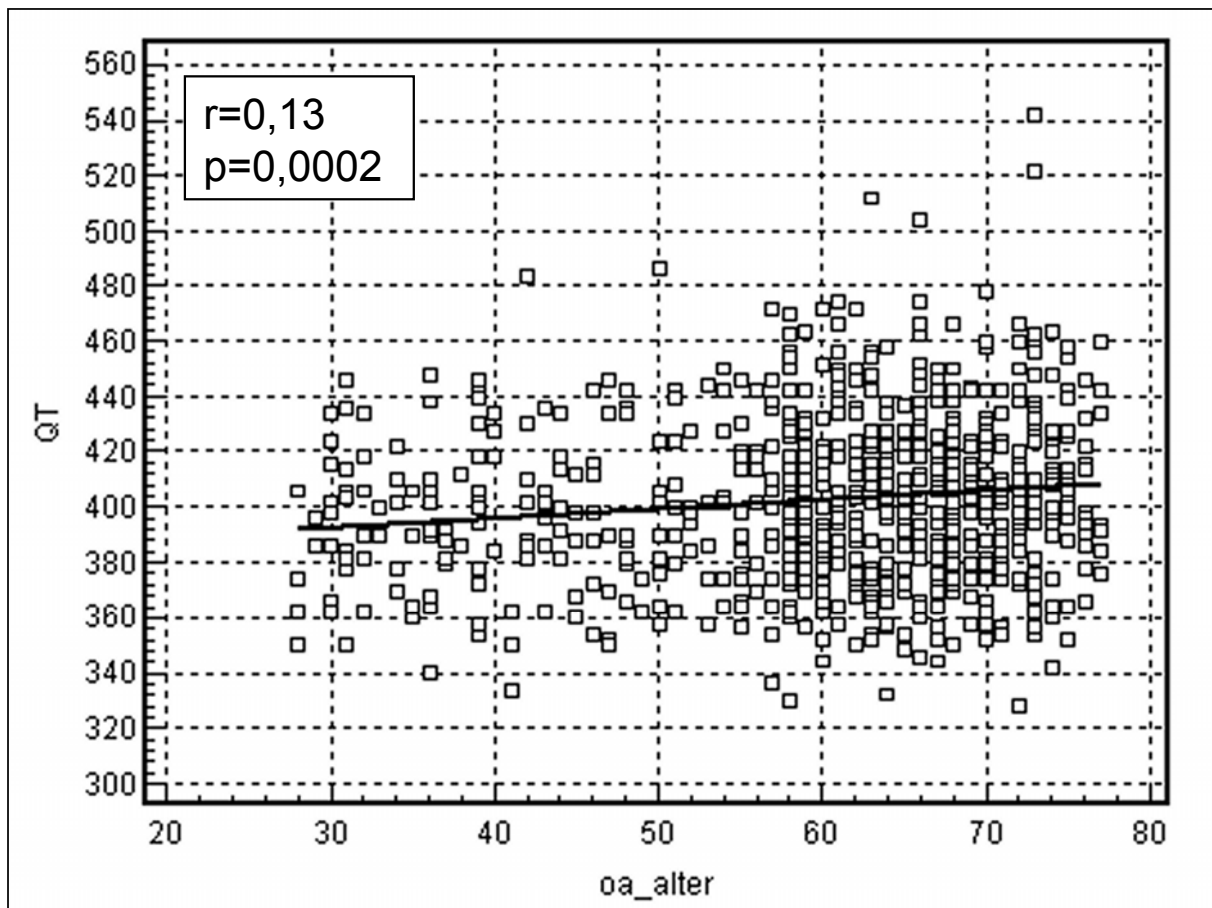
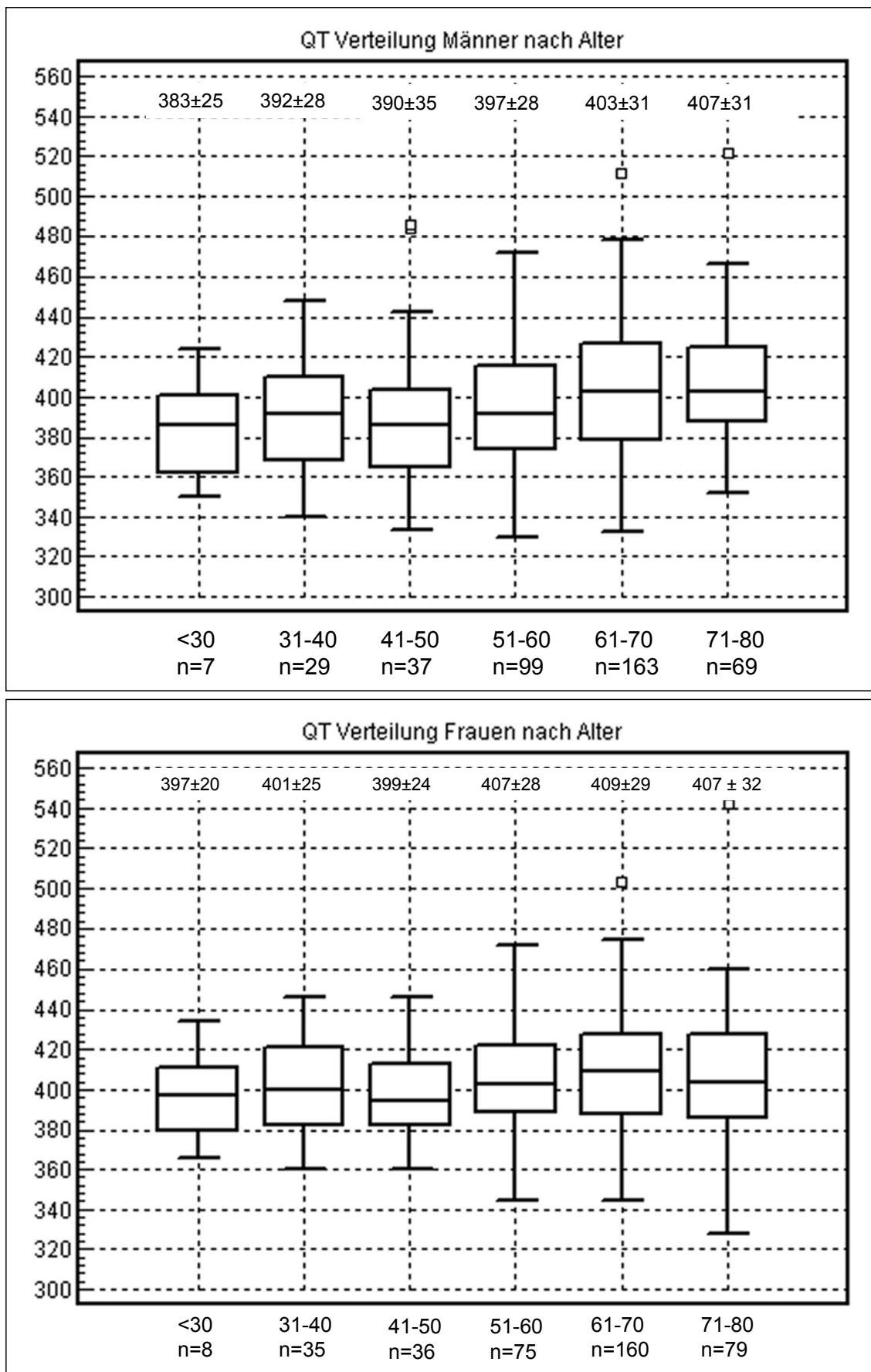


Abbildung 3.4.2.1. Korrelation der unkorrigierten QT-Zeit und dem Alter (n=797)



**Abbildung 3.4.2.2. Unkorrigierte QT-Zeiten nach Alter und Geschlecht**

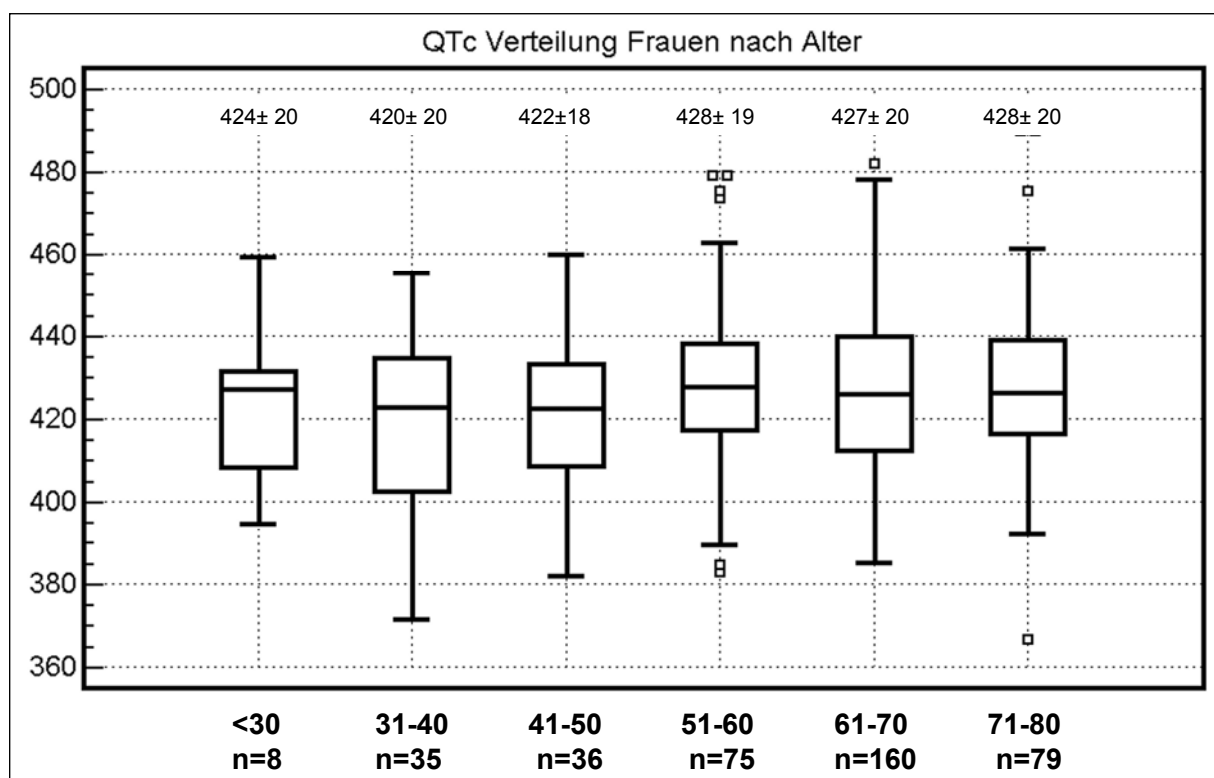
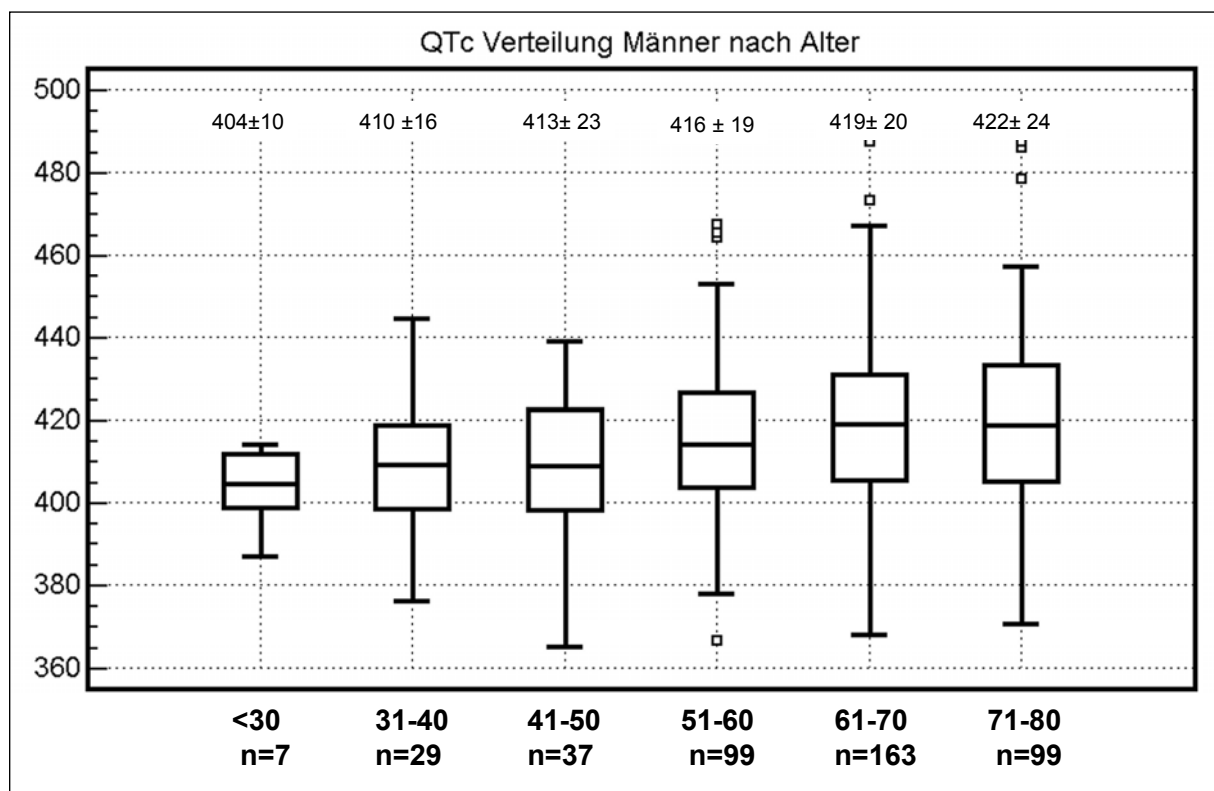


Abbildung 3.4.2.3. QTc-Zeiten (Bazett) nach Alter und Geschlecht

### 3.4.3. Abhängigkeit des QT-Intervalls vom Body-Mass-Index

Um zu evaluieren, ob die Körpermasse einen Einfluss auf die Repolarisationszeit hat, wurde bei allen Teilnehmern der Body-Mass-Index nach der in Kapitel 2.1. beschriebenen Formel bestimmt. Es wurden zwei Gruppen gebildet, wobei eine Gruppe die Teilnehmer mit einem BMI  $<25 \text{ kg/m}^2$  umfasste ( $n=215$ ) und die andere Gruppe die der Adipösen mit einem BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  einschloss ( $n=575$ ). **Tabelle 3.4.3.1.** zeigt auf, wie sich in dem beschriebenen Kollektiv die QTc-Zeit zum Body-Mass-Index der Teilnehmer verhält. Insgesamt wird deutlich, dass die Mehrzahl der Teilnehmer einen Body-Mass-Index von über  $25 \text{ kg/m}^2$  aufwies, was laut Definition der WHO Übergewicht entspricht. Bei den Frauen war dies bei zwei Dritteln der Teilnehmer der Fall, bei den Männern hingegen waren sogar 78% der Teilnehmer übergewichtig. **Tabelle 3.4.3.1.** ist weiterhin zu entnehmen, dass bei den Teilnehmern mit erhöhtem BMI im Mittel die QTc-Zeit länger war als bei den Probanden mit einem BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$ . Bei den Frauen war die QTc-Zeit beim übergewichtigen Teil 427,8 ms lang wobei bei dem Anteil der normalgewichtigen Frauen die QTc-Zeit im Mittel bei 422,65 ms lag. Bei den übergewichtigen Frauen war bei 33 Probandinnen die QTc-Zeit sogar länger als 450 ms, was bei den normalgewichtigen Frauen nur bei neun Teilnehmerinnen der Fall war. Bei den Männern hingegen war bei den übergewichtigen Teilnehmern die QTc-Zeit im Mittel 418 ms lang. In dieser Gruppe gab es 43 Männer mit einer verlängerten QTc-Zeit über 440 ms. Bei den normalgewichtigen Männern betrug das Mittel der QTc-Zeit 414,31 ms. Hier gab es sieben Teilnehmer mit einer Verlängerung der QTc-Zeit über 440 ms.

Zur Überprüfung einer möglichen Abhängigkeit der QT-Zeit vom Body-Mass-Index wurden 2 verschiedene statistische Tests anhand der unkorrigierten QT-Zeit, der nach Bazett korrigierten QTc-Zeit, sowie nach der QTras-Formel korrigierten QT-Zeit durchgeführt:

Zum einen wurde ein t-Test anhand der oben beschriebenen Gruppenbildung der Adipösen und der nicht-Adipösen durchgeführt.

In **Abbildung 3.4.3.1.** ist der Box-Plot der unkorrigierten QT-Zeit dargestellt. Zwar ist die QT-Zeit der Probanden mit einem BMI größer  $25 \text{ kg/m}^2$  mit 404,0 ms im Vergleich zu der Gruppe der Teilnehmern mit einem BMI kleiner  $25 \text{ kg/m}^2$  mit 399,6 ms deutlich länger, das Ergebnis ist jedoch, wie der dazugehörige t-Test mit einem p gleich 0,0615 beweist nicht statistisch signifikant.

**Abbildung 3.4.3.2.** zeigt anhand eines Boxplot Diagramms die dazugehörigen QTc-Zeiten beider Gruppen. In der Gruppe der Normalgewichtigen, das heißt mit einem BMI kleiner  $25 \text{ kg/m}^2$ , ist die QTc-Zeit im Mittel 419,19 ms lang, in der der Adipösen dagegen 422,48ms. Der dazugehörige t-Test, zeigt mit einem p von 0,048 dass die Mittelwerte der normalgewichtigen Gruppe und die der adipösen Gruppe einen signifikanten Unterschied aufweisen.

In **Abbildung 3.4.3.3.** ist das Ergebnis der mit der QTras-Formel korrigierten QT-Zeit dargestellt.

In der Gruppe der Studienteilnehmer mit einem BMI kleiner  $25 \text{ kg/m}^2$  betrug die mittlere QTras-Zeit 408,22 ms mit einer Standardabweichung 17,7, in der Gruppe der Teilnehmer mit einem BMI größer  $25 \text{ kg/m}^2$  war die mittlere QTras-Zeit 410,22 ms lang mit einer Standardabweichung von 18,56. Der durchgeführte t-Test lieferte mit einem p von 0,172 keinen signifikanten Unterschied der Repolarisationszeiten der beiden Gruppen.

In Ergänzung zu dieser Einteilung nach adipösen und normalgewichtigen Probanden wurde anhand der Absolutwerte des BMI ein Korrelationstest nach Pearson durchgeführt.

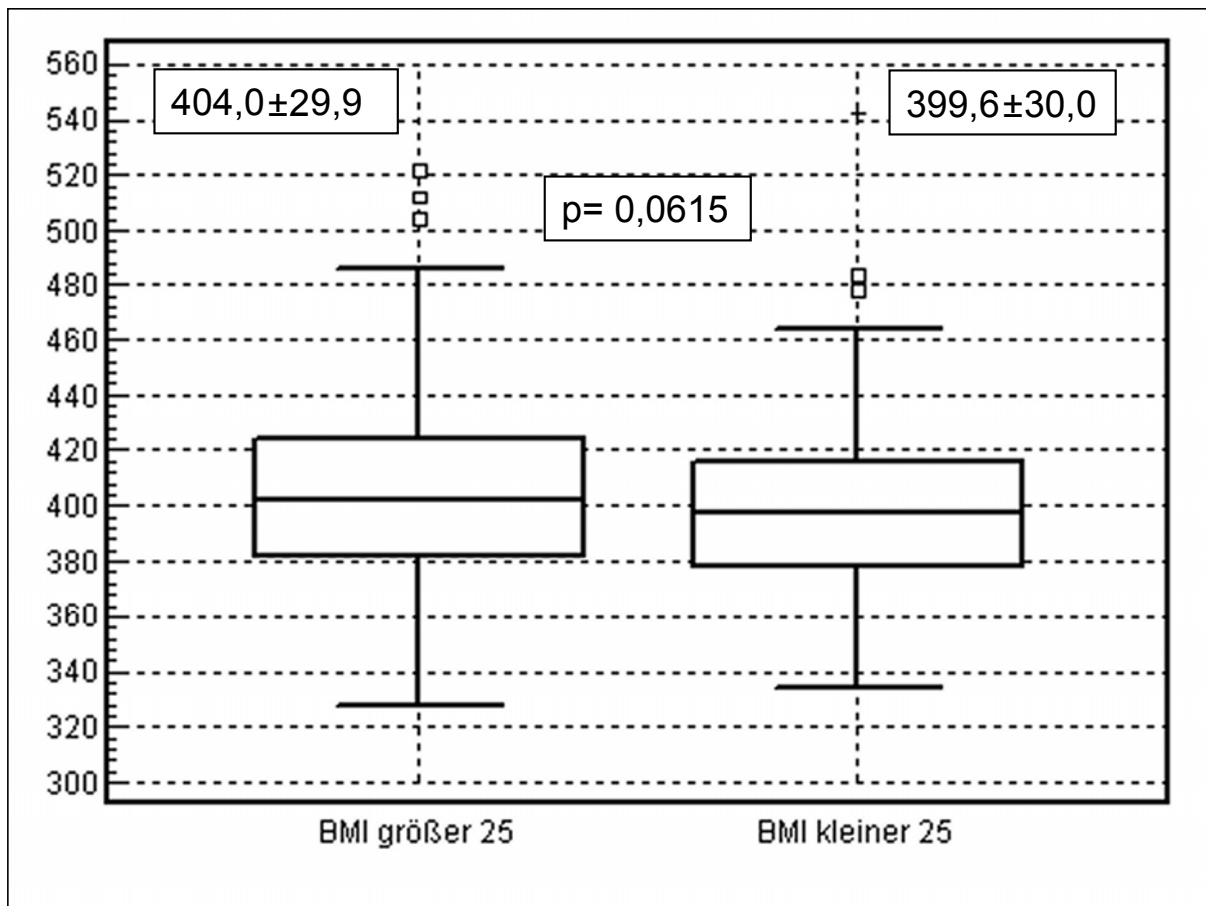
In **Abbildung 3.4.3.4.** ist der Zusammenhang zwischen BMI und unkorrigierter QT-Zeit dargestellt. Der Korrelationskoeffizient r gleich 0,0181 und das dazu gehörende p gleich 0,6101 lassen erkennen, dass in diesem Fall zwischen BMI und QT-Zeit kein signifikanter Zusammenhang besteht.

**Abbildung 3.4.3.5.** zeigt das Ergebnis des Korrelationstests der nach Bazett korrigierten QTc-Zeit und des BMI. In diesem Fall besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von r gleich 0,1052 und einem p von 0,003 eine signifikante Korrelation zwischen QTc-Zeit und BMI.

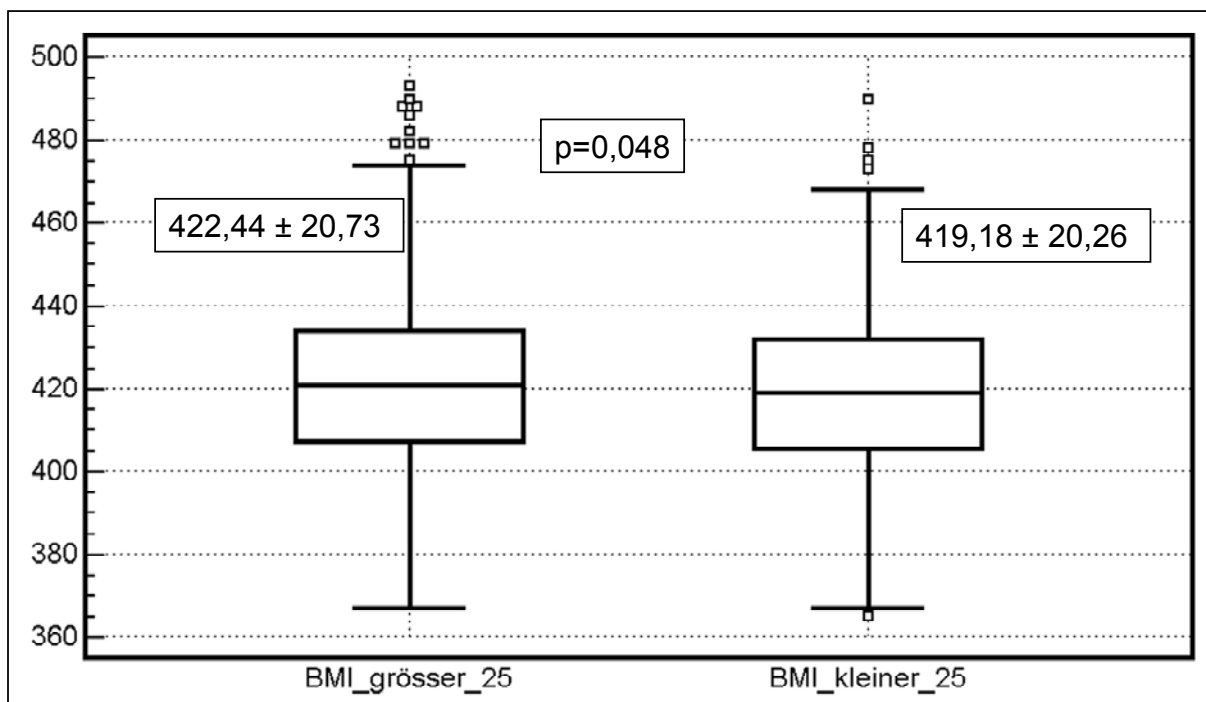
Die Korrelation nach Pearson der nach QTras korrigierten QT-Zeit ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,073$  und lieferte mit einem  $p = 0,04$  ein signifikantes Ergebnis, dargestellt in **Abbildung 3.4.3.6.**

<b>Tabelle 3.4.3.1.: Abhängigkeit der QTc-Zeit vom Body-Mass-Index</b>			
<b>Frauen</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert QTc</b>	<b>QTc &gt;450</b>
BMI $\geq 25$	263	428	33
BMI < 25	128	423	9
<b>Männer</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert QTc</b>	<b>QTc &gt;440</b>
BMI $\geq 25$	312	418	43
BMI < 25	87	414	7





**Abbildung 3.4.3.1.: Abhängigkeit der unkorrigierten QT-Zeit vom Body-Mass-Index  
BMI $\geq$ 25 n=575, BMI<25 n=215**



**Abbildung 3.4.3.2.: Abhängigkeit der QTc-Zeit vom Body-Mass-Index  
BMI $\geq$ 25 n=575, BMI<25 n=215**

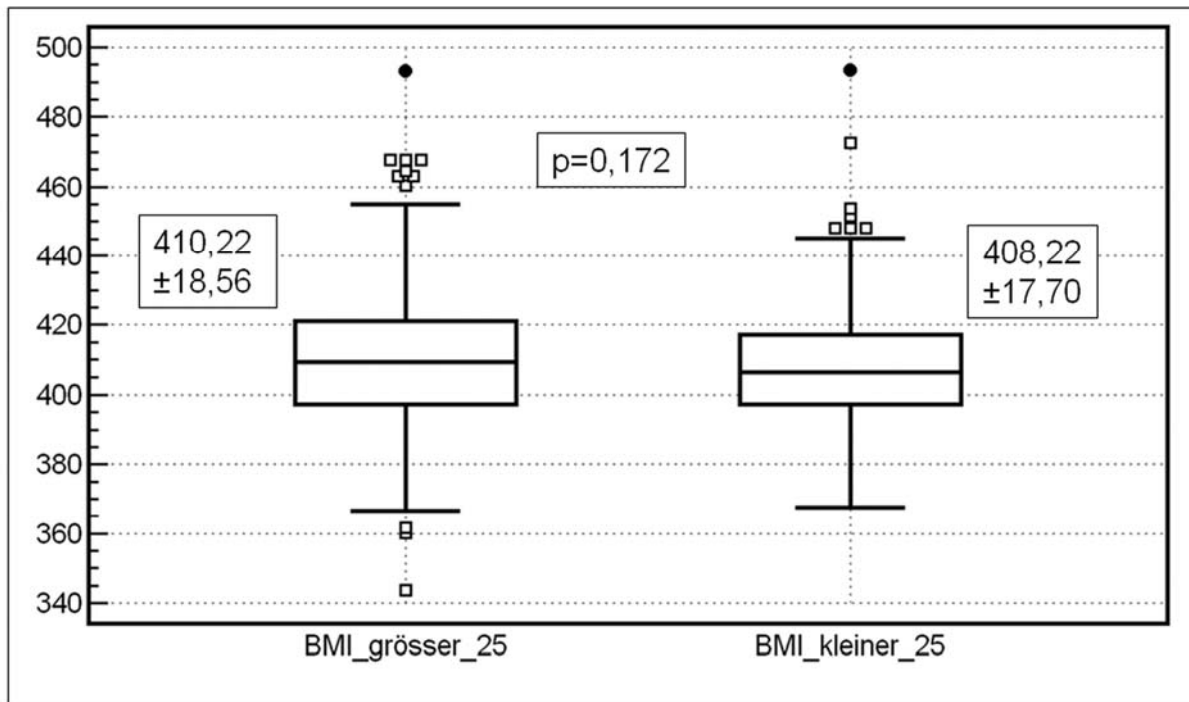


Abbildung 3.4.3.3.: Abhängigkeit der QTras-Zeit vom Body-Mass-Index  
BMI $\geq$ 25 n=575, BMI<25 n=215

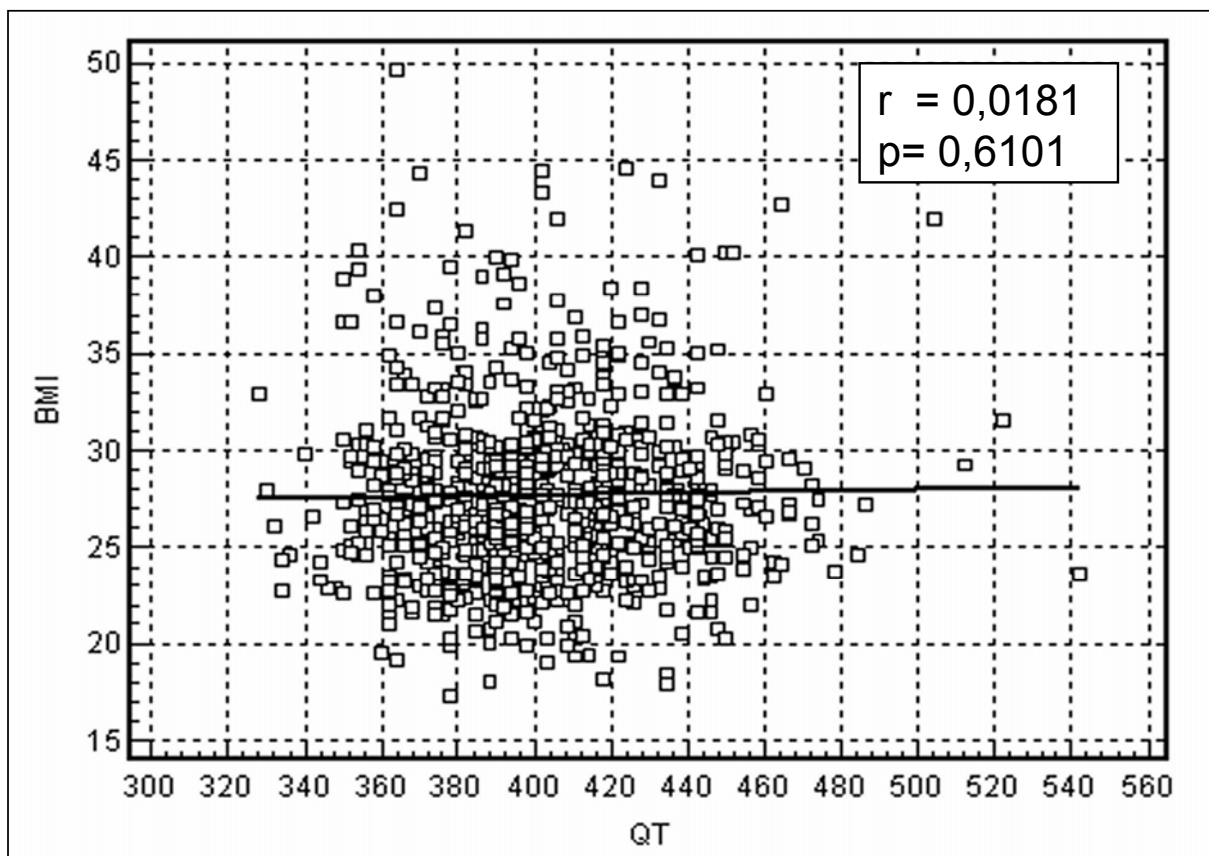
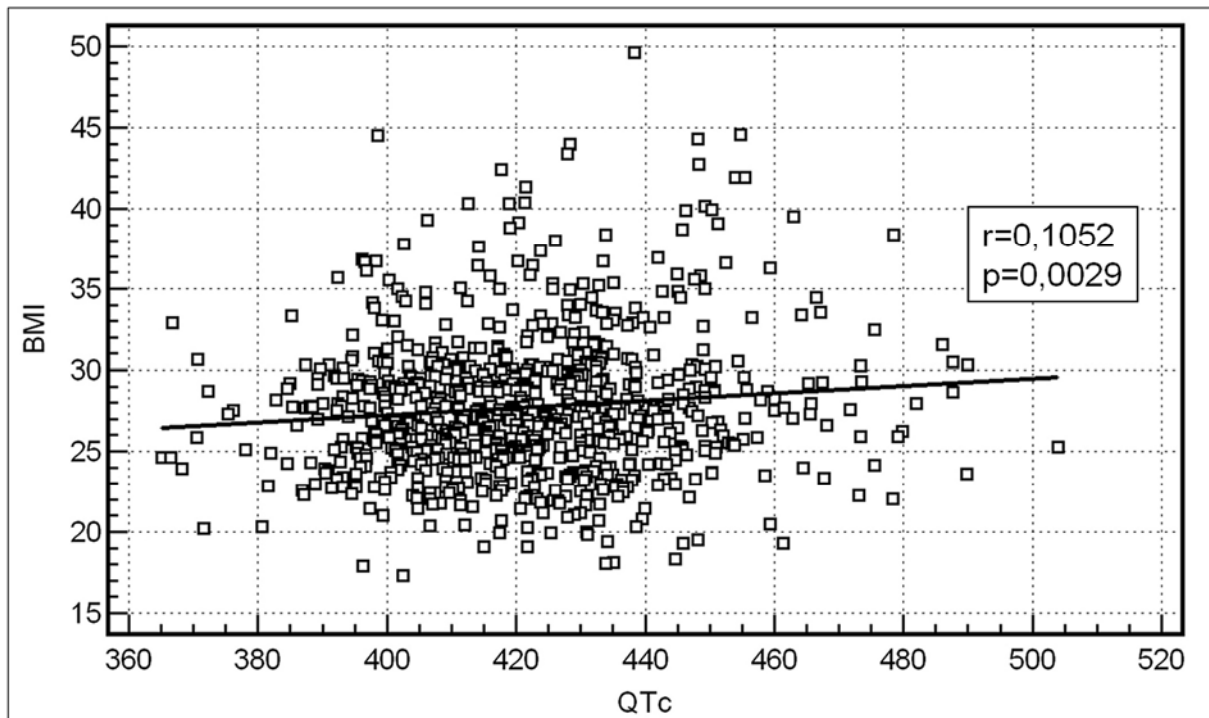
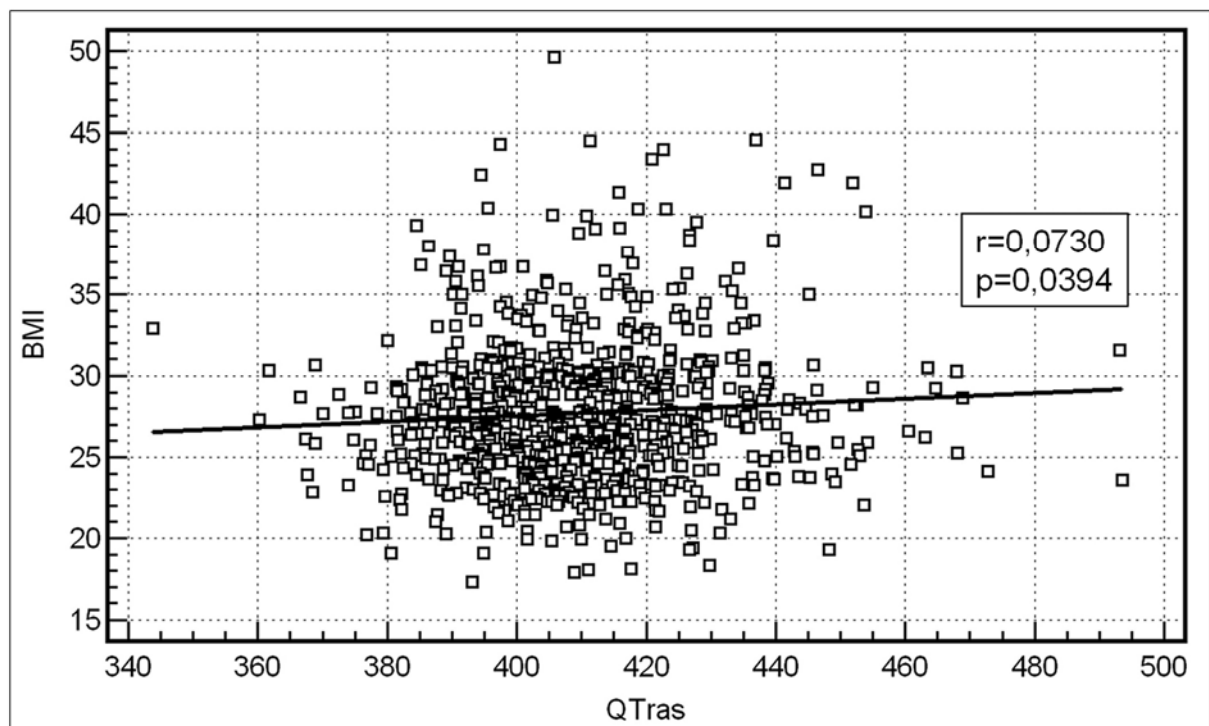


Abbildung 3.4.3.4. Korrelation BMI und unkorrigierte QT-Zeit (n=790)



**Abbildung 3.4.3.5. Korrelation BMI und QTc-Zeit (n=790)**



**Abbildung 3.4.3.6. Korrelation BMI und QTras-Zeit (n=790)**

#### 3.4.4. Abhängigkeit des QT-Intervalls von arterieller Hypertonie

Die wie in Kapitel 3.1.2. beschrieben gebildeten Gruppen der Hypertoniker ( $n=109$ ) und der Normotoniker ( $n=320$ ) wurden auf die Länge Ihrer QT-Zeit, QTc-Zeit nach Bazett sowie der QTras-Zeit hin untersucht, um herauszufinden, ob ein bestehender Hypertonus mit einer verlängerten QT-Zeit einhergeht.

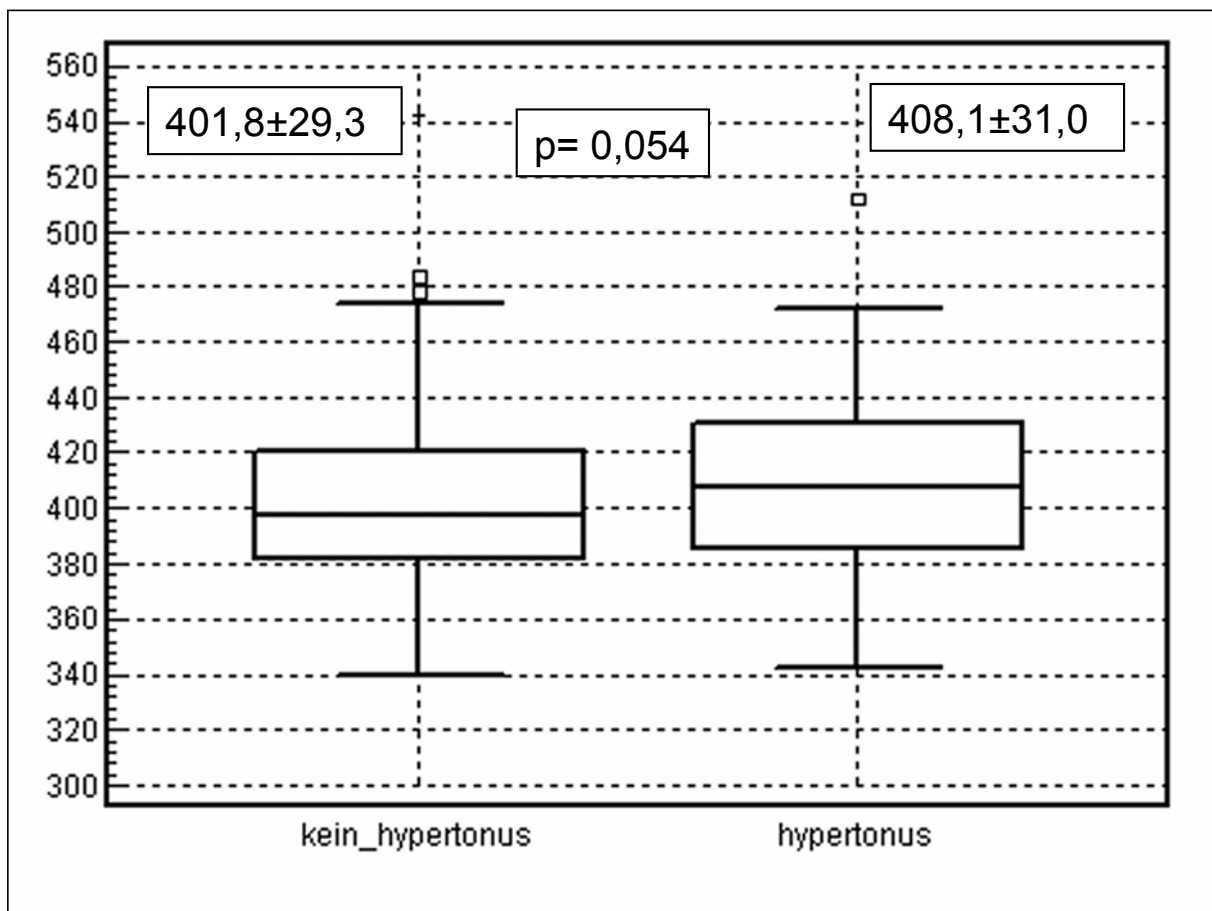
In **Abbildung 3.4.4.1.** ist das Boxplot Diagramm der Teilnehmer mit und ohne Hypertonus dargestellt. Die QT-Zeit der Teilnehmer ohne Hypertonus ist zwar mit im Mittel 401,8 ms und einer Standardabweichung von 29,3 kürzer als die der Gruppe mit Hypertonus mit im Mittel 408,1 ms und einer Standardabweichung von 31,0. Dieser Unterschied ist jedoch mit einem  $p$  von 0,054 nicht signifikant.

**Abbildung 3.4.4.2.** zeigt die QTc-Zeiten der beiden Gruppen in einem Boxplot Diagramm. Der errechnete Mittelwert der QTc-Zeiten der Gruppe der Teilnehmer ohne erhöhte Blutdruckwerte betrug 417,72 ms mit einer Standardabweichung von 19,20. Die QTc-Zeit der Hypertoniker betrug im Mittel 423,71 ms mit einer Standardabweichung von 20,05. Mit einem  $p$  von 0,0057 konnte anhand dieses Testes ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der Repolarisation der Hypertoniker und der Normotoniker festgestellt werden. Des Weiteren wurde auch hier ein Korrelationstest nach Pearson anhand sowohl der diastolischen als auch der systolischen Blutdruckwerte durchgeführt. Auch hierbei konnte in beiden Fällen eine Korrelation nachgewiesen werden, welche in beiden Fällen signifikant war: Im Falle der diastolischen Blutdruckwerte ergab sich ein Korrelationskoeffizient  $r$  gleich 0,11 mit einer Signifikanz von  $p$  gleich 0,0016, dargestellt in **Abbildung 3.4.4.4.** Im Falle der systolischen Blutdruckwerte betrug der Korrelationskoeffizient  $r$  gleich 0,12 mit einer Signifikanz von  $p$  gleich 0,001.

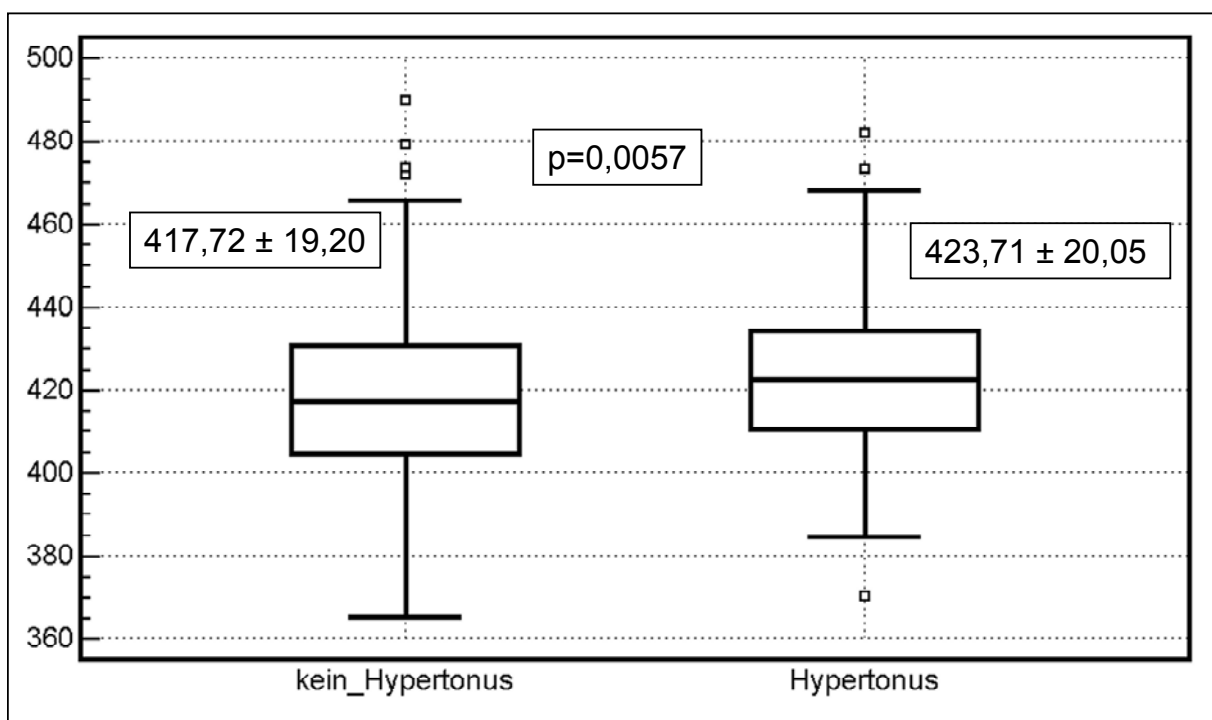
Der Mittelwert der nach QTras korrigierten QTc-Zeit der Studienteilnehmer ohne erhöhten Blutdruckwert 407,8 ms mit einer Standardabweichung von 17,5. Der Mittelwert der QTc-Zeit der Teilnehmer mit Hypertonus betrug 414,0 ms mit einer Standardabweichung von 18,8.

Der t-Test, welcher die Mittelwerte der QTras-Zeit der Hypertoniker und der Nicht-Hypertoniker verglich lieferte mit einem  $p$  von 0,018 ein signifikantes Ergebnis, dargestellt in **Abbildung 3.4.4.3.** anhand eines Boxplot-Diagramms

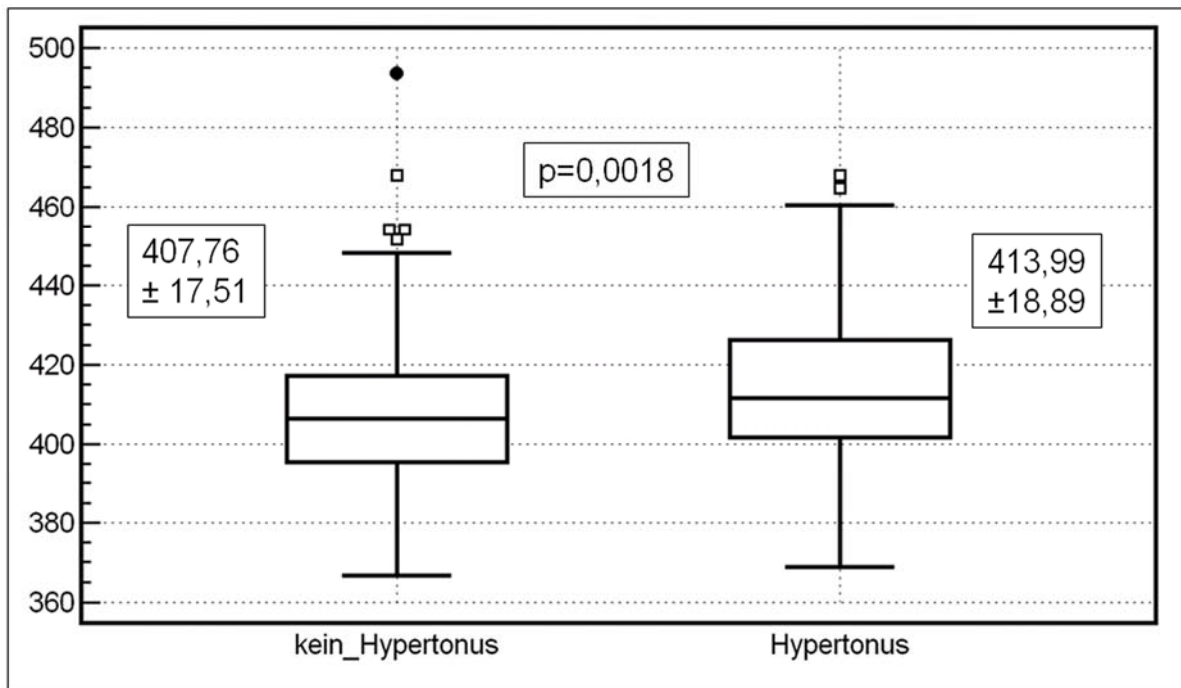
**Abbildung 3.4.4.5.** zeigt das Ergebnis des Korrelationstests nach Pearson welcher die Abhängigkeit der QTras-Zeit von den diastolischen Blutdruckwerten untersuchte. Dieser konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r$  gleich 0,0807 und einem  $p$  gleich 0,0227 einen signifikanten Zusammenhang belegen. Ein ähnliches Ergebnis lieferte der Korrelationstest der nach QTras korrigierten Repolarisationszeiten mit den systolischen Blutdruckwerten: auch hier ergab sich eine signifikante Abhängigkeit mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,078$  und einem  $p=0,027$ .



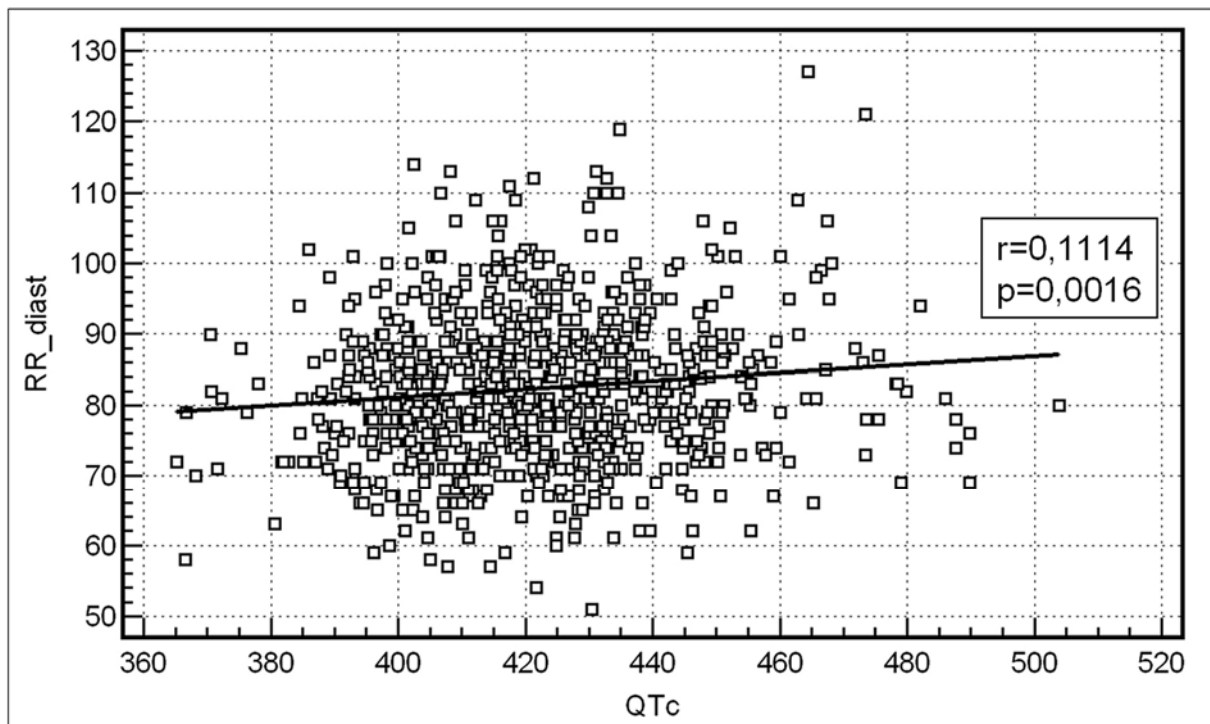
**Abbildung 3.4.4.1.: Abhängigkeit der unkorrigierten QT-Zeit von Hypertonie**  
 Kein Hypertonus n=320, Hypertonus n=109



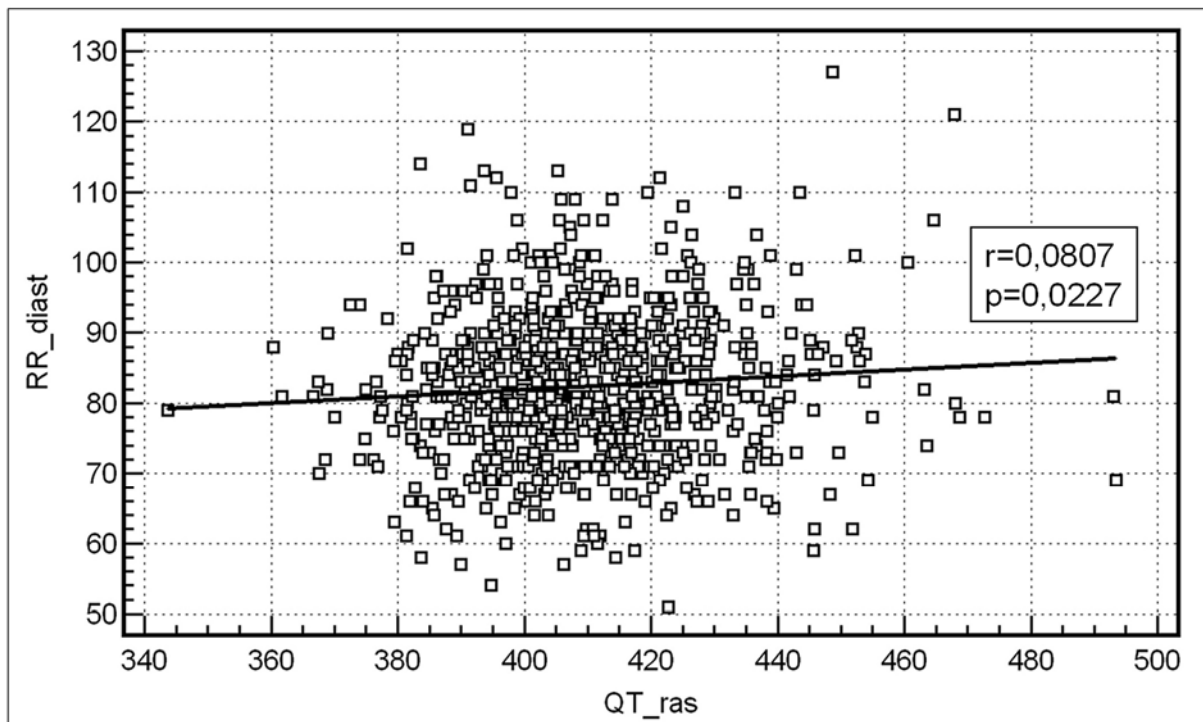
**Abbildung 3.4.4.2.: Abhängigkeit der QTc-Zeit von Hypertonie**  
 Kein Hypertonus n=320, Hypertonus n=109



**Abbildung 3.4.4.3.: Abhängigkeit der QTras-Zeit von Hypertonie  
Kein Hypertonus n=320, Hypertonus n=109**



**Abbildung 3.4.4.4. Korrelation diastolischer Blutdruck und QTc-Zeit (n=789)**



**Abbildung 3.4.4.5. Korrelation diastolischer Blutdruck und QTras-Zeit (n=789)**

### 3.4.5. Abhängigkeit des QT-Intervalls von linksventrikulärer Hypertrophie

In **Tabelle 3.4.5.1.** sind die Ergebnisse der Echokardiographie dargestellt. Hier wurde der Diameter des intraventrikulären Septums (IVSD) in der Diastole dargestellt. Als Grenzwert wurden 11 Millimeter gewählt, d.h. ein Wert größer oder gleich 11 Millimeter gilt als hypertrophiert, ein IVSD Wert kleiner 11 Millimeter wird als normal angesehen. In **Tabelle 3.4.5.1.** sind ferner die Werte der Echokardiographie nach Geschlechtern getrennt dargestellt. Der erste Teil der Tabelle stellt die Normalwerte dar, also IVSD Werte kleiner 11 mm, der zweite Teil stellt IVSD Werte größer oder gleich 11 mm dar, die somit nach Definition mit einer Hypertrophie des intraventrikulären Septums in der Diastole einhergehen. Des Weiteren zeigt die **Tabelle 3.4.5.1.** auf, wie viele der Probanden mit und ohne Hypertrophie eine verlängerte QTc-Zeit aufwiesen. Als verlängert galten hier bei Männern Werte über 440 ms, bei Frauen Werte über 450 ms.

Bei den Männern mit normaler Septumdicke in der Diastole war in 25 Fällen die QTc-Zeit mit einem Wert größer 440 ms verlängert. Bei den Frauen dieser Kategorie war in 27 Fällen die QTc-Zeit mit Werten über 450 ms verlängert.

Bei den Probanden mit einer Septumdicke in der Diastole größer 11 Millimeter war bei 19 Männern die QTc-Zeit verlängert (größer 440 ms) bei den Frauen war dies in 12 Fällen der Fall (QTc-Zeit größer 450 ms).

In **Abbildung 3.4.5.1.** zeigt einen Boxplot der unkorrigierten QT-Zeit der Probanden mit ( $n=270$ ) und ohne Hypertrophie ( $n=482$ ), unabhängig vom Geschlecht. Bei den Probanden ohne Hypertrophie, also mit einer intraventrikulären Septumdicke (IVSD) in der Diastole kleiner 11 mm, betrug die mittlere unkorrigierte QT-Zeit 400,7 ms mit einer Standardabweichung von 29,3, bei denjenigen mit einer Hypertrophie, also mit einer intraventrikulären Septumdicke von 11 mm oder mehr, war die mittlere unkorrigierte QT-Zeit mit 407,8 ms deutlich länger mit einer Standardabweichung von 31,2. Es bestand ein signifikanter Unterschied mit einem p von 0,002.

Zusätzlich wurde eine Abhängigkeit der unkorrigierten QT-Zeit von der linksventrikulären Masse anhand eines Korrelationstest nach Pearson überprüft, dargestellt in **Abbildung 3.4.5.4.** Mit einem Korrelationskoeffizienten r von 0,0339 und ein p von 0,3538 von konnte keine signifikante Abhängigkeit nachgewiesen werden.

**Abbildung 3.4.5.2.** zeigt den Boxplot der Probanden mit und ohne Hypertrophie anhand der korrigierten QTc-Zeit nach Bazett. Der Mittelwert der QTc-Zeit der Gruppe ohne Hypertrophie betrug 421,76 ms, die Standardabweichung betrug 20,42 ms. Die mittlere QTc-Zeit bei den Teilnehmern mit Hypertrophie betrug 421,00 ms mit einer Standardabweichung von 20,67 ms, war also im Mittel sogar kürzer im Vergleich zu der Gruppe ohne Hypertrophie. Der t-Test ergab mit einem p von 0,623 allerdings keinen signifikanten Unterschied der beiden Mittelwerte.

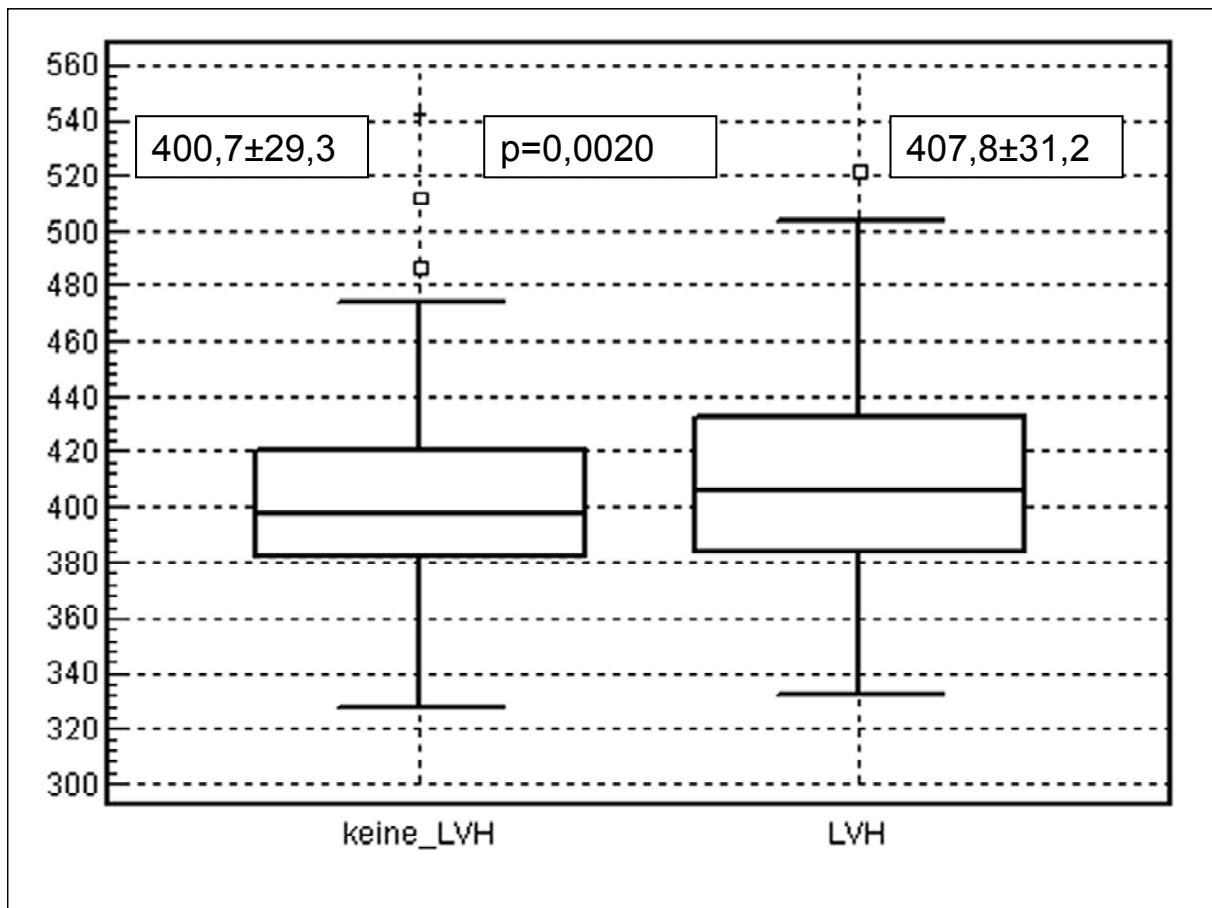


Ähnliche Ergebnisse lieferte der Korrelationstest nach Pearson anhand der Absolutwerte der linksventrikulären Masse. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r$  gleich 0,0116 und einem  $p$  von 0,7518 konnte keine signifikante Abhängigkeit der QTc-Zeit von der linksventrikulären Masse nachgewiesen werden dargestellt in **Abbildung 3.4.5.5.**

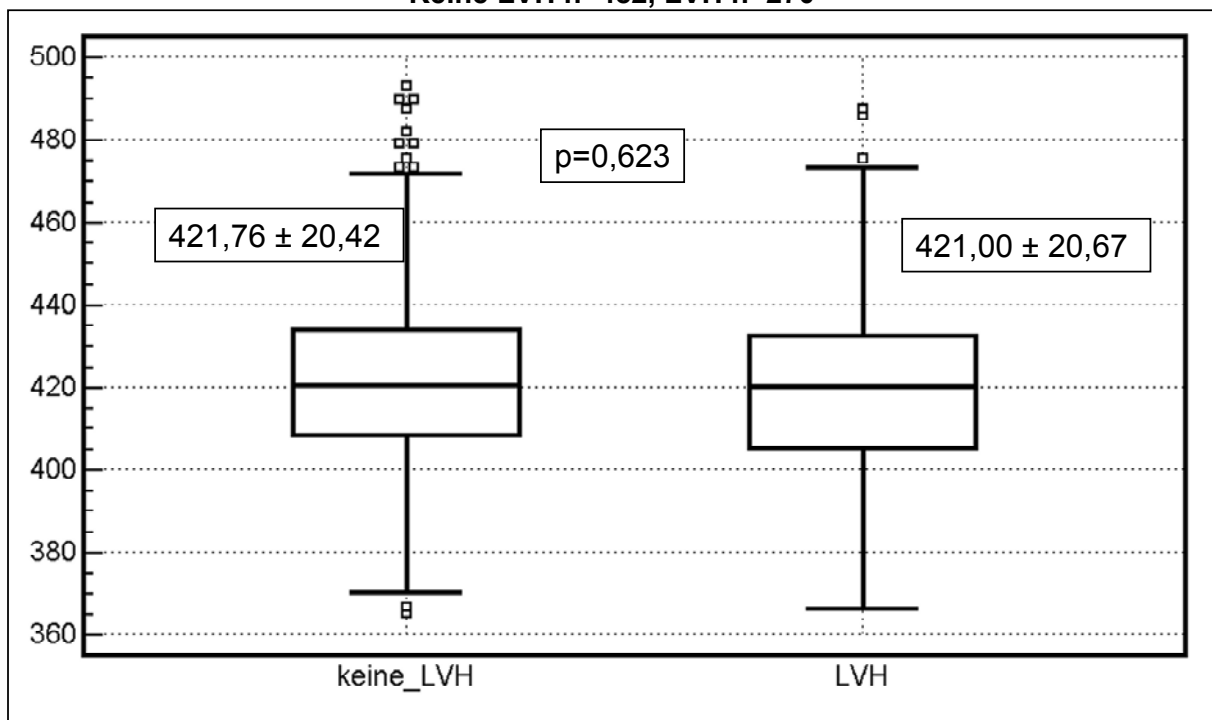
Der Mittelwert der QTras-Zeit in der Gruppe mit einer intraventrikulären Septumdicke in der Diastole kleiner 11 Millimeter betrug 409,56 ms, die Standardabweichung betrug 18,18 ms. Die mittlere QTras-Zeit bei den Teilnehmern mit Hypertrophie betrug 410,05 ms mit einer Standardabweichung von 18,51 ms. **Abbildung 3.4.5.3.** zeigt den dazugehörigen Boxplot. Der dazugehörige t-Test konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied mit einem  $p$  gleich 0,725 aufzeigen. Auch der Korrelationstest nach Pearson lieferte mit einem  $p$  von 0,98 keine Signifikante Abhängigkeit der QTras Werte von der Septumdicke in der Diastole. Ebenso verhielt es sich mit der Linksventrikulären Masse: Der Korrelationskoeffizient nach Pearson konnte mit  $r$  gleich 0,0158 und einem  $p$  gleich 0,6661 keine signifikanten Zusammenhang zwischen der QTras-Zeit und der ventrikulären Masse herstellen, dargestellt in **Abbildung 3.4.5.6.**

Eine Hypertrophie in der Echokardiographie ging in unserem Kollektiv also nur im Bezug auf die intraventrikuläre Septumdicke und die unkorrigierte QT-Zeit einher.

<b>Tabelle 3.4.5.1.: Prävalenz und Verteilung der linksventrikulären Hypertrophie im Gesamtkollektiv und Einfluss auf die QTc-Zeit</b>		
	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
IVSD < 11mm	229	253
IVSD < 11 mm und QTc < 440 (♂)	199	221
IVSD < 11 mm und QTc < 450 (♀)		
IVSD < 11 mm und QTc > 440 (♂)	25	27
IVSD < 11 mm und QTc > 450 (♀)		
IVSD ≥ 11 mm	150	120
IVSD ≥ 11 mm und QTc < 440 (♂)	131	108
IVSD ≥ 11 mm und QTc < 450 (♀)		
IVSD ≥ 11 mm und QTc > 440 (♂)	19	12
IVSD ≥ 11 mm und QTc > 450 (♀)		



**Abbildung 3.4.5.1.: Abhängigkeit der unkorrigierten QT-Zeit von linksventrikulärer Hypertrophie**  
Keine LVH n=482, LVH n=270



**Abbildung 3.4.5.2.: Abhängigkeit der QTc-Zeit von linksventrikulärer Hypertrophie**  
Keine LVH n=482, LVH n=270

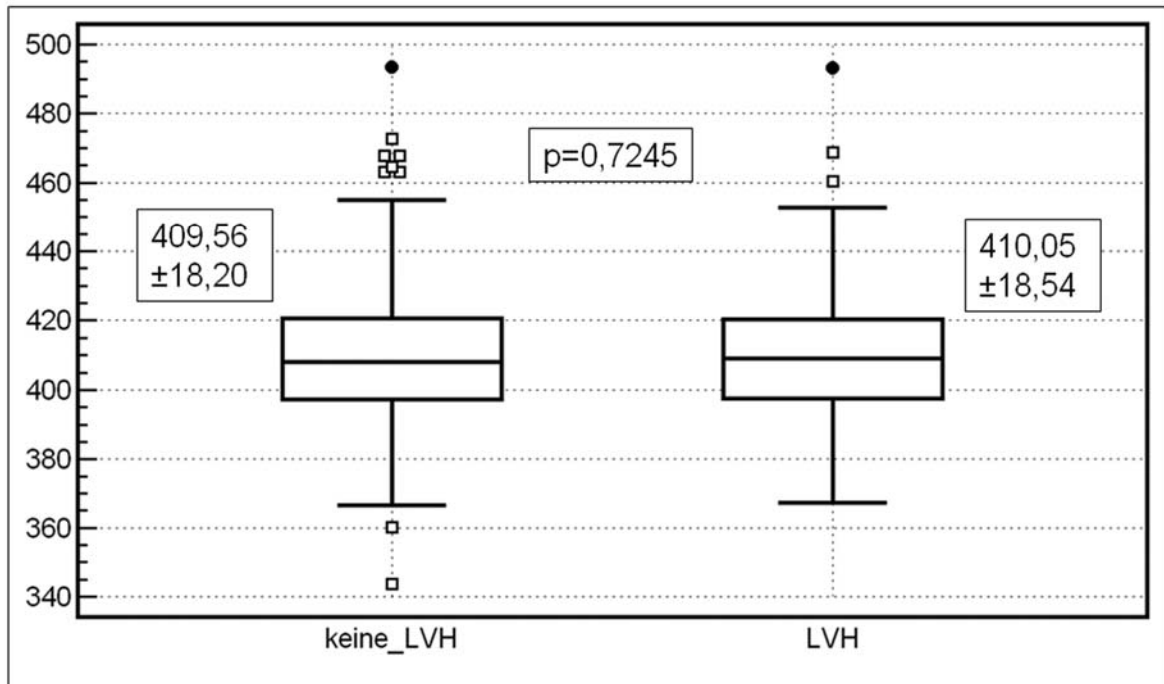


Abbildung 3.4.5.3.: Abhängigkeit der QTras-Zeit von linksventrikulärer Hypertrophie  
Keine LVH n=482, LVH n=270

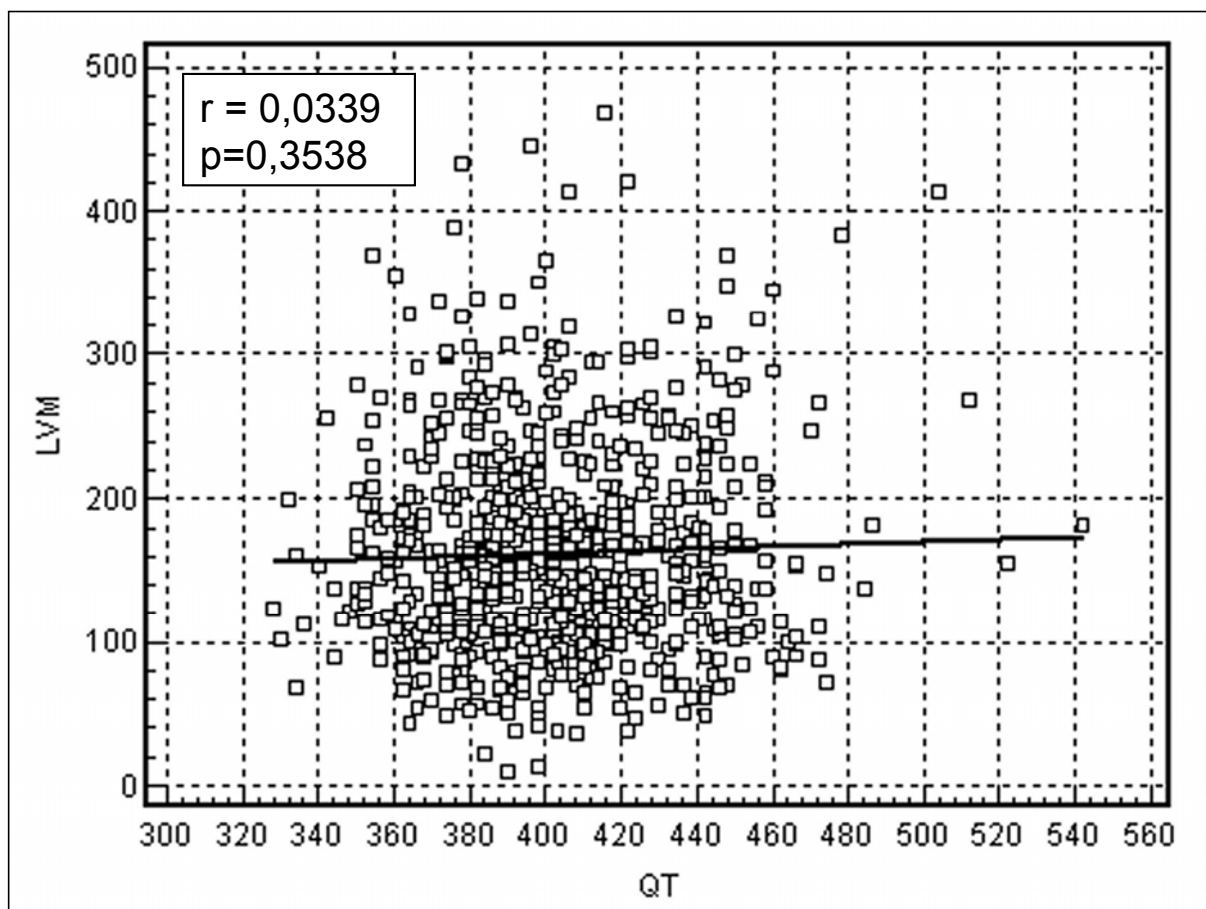
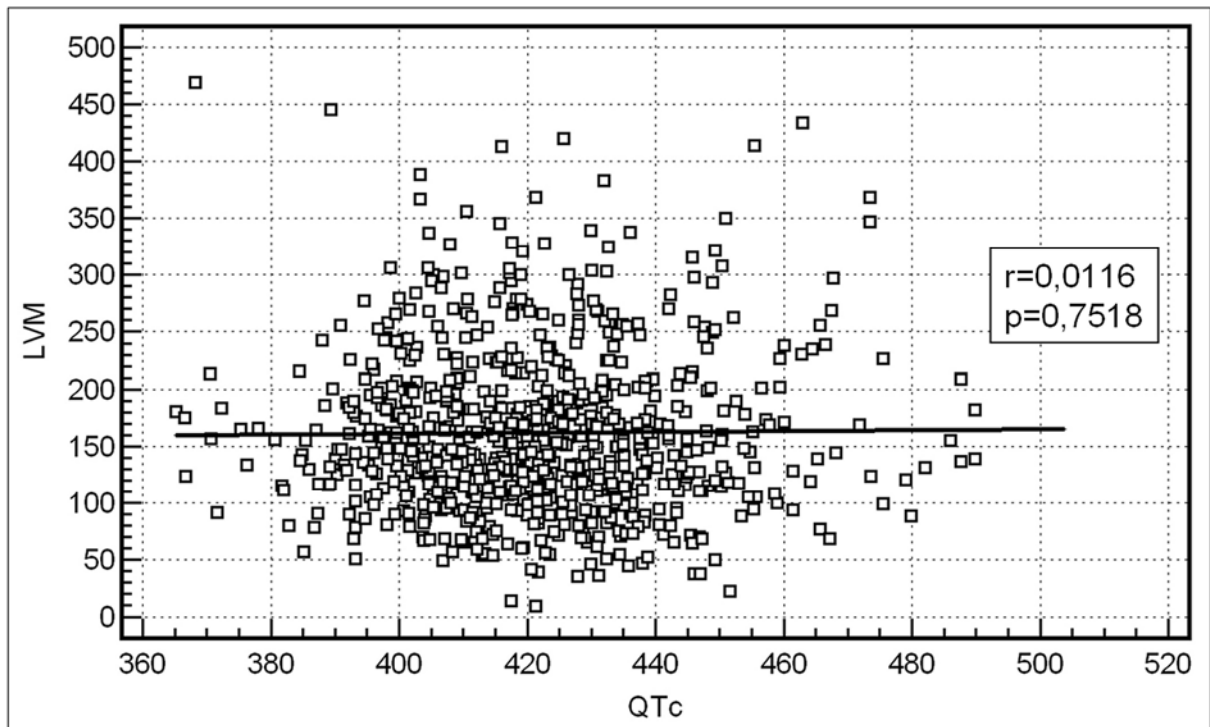
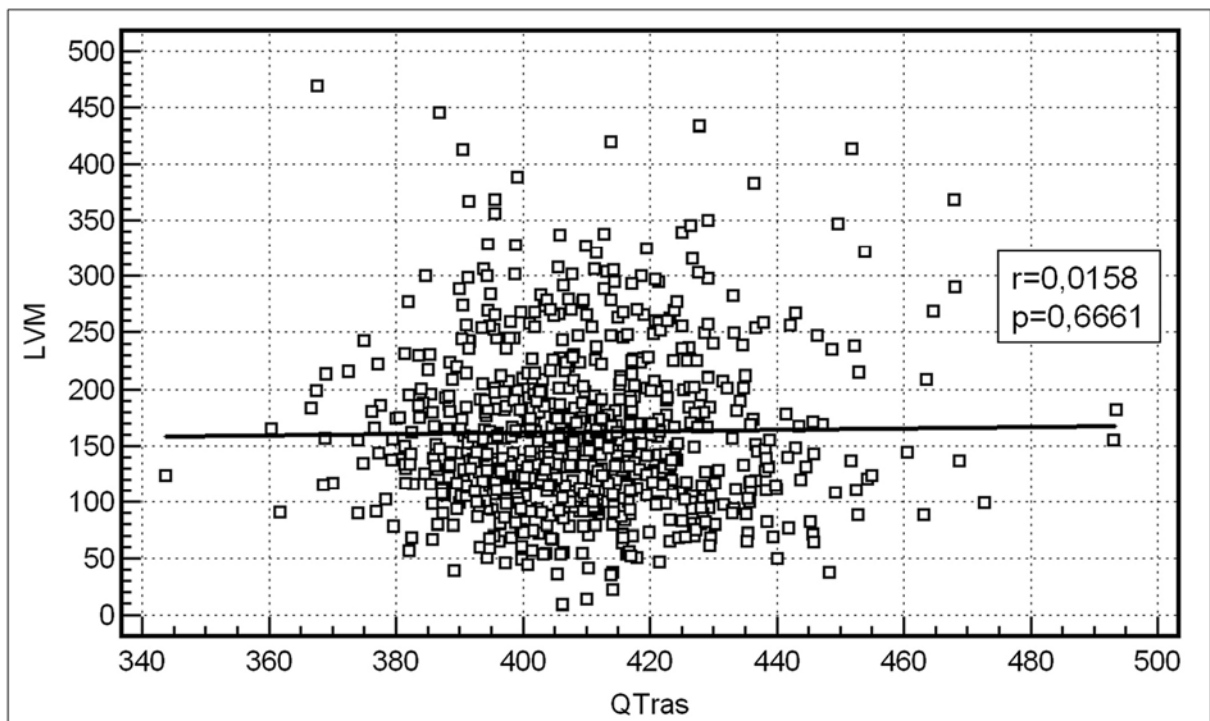


Abbildung 3.4.5.4.: Korrelation der unkorrigierten QT-Zeit und linksventrikulärer Masse  
n=752



**Abbildung 3.4.5.5.: Korrelation der QTc-Zeit und linksventrikulärer Masse  
n=752**



**Abbildung 3.4.5.6.: Korrelation der QTras-Zeit und linksventrikulärer Masse  
n=752**

## 4. Diskussion

Thema der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung und Beschreibung der QT-Zeit und möglicher Einflussgrößen (Confounder) auf diese, untersucht an einem großen und klar definierten populationsbasierten Kollektiv. Des Weiteren sollten am vorliegenden Kollektiv manuelle und automatische EKG-Auswertemethoden verglichen werden und es sollte untersucht werden, welche der existierenden QT Korrekturformeln die tatsächliche Repolarisationszeit am treffendsten beschreibt und daher im klinischen Alltag angewendet werden sollte.

### 4.1. Studienpopulation

Betrachtet man die Population der KORA/MAGIC-Control Studie so fällt auf, dass, obwohl die KORA/MAGIC-Control Studie nach epidemiologischen Gesichtspunkten zusammengestellt wurde, der Altersdurchschnitt mit 60,4 Jahren ungewöhnlich hoch ist. Wie bereits erwähnt sollte hiermit ein Kontrollkollektiv einer typischen kardiovaskulären Patientenpopulation repräsentiert werden weswegen höhere Altersgruppen überrepräsentiert waren. So wiesen beispielsweise die 5018 Probanden der Framingham Heart Study ein mittleres Alter von 44 Jahren auf **(56)**. Auch die Studienpopulationen von Merri et al sowie Luo et al. deren Studien sich mit dem Zusammenhang verschiedener Einflussgrößen auf die QT-Zeit befassen sind mit einem mittleren Alter von 35 bei 423 Probanden sowie einem mittleren Alter von 49 Jahren bei 10303 Teilnehmern deutlich jünger als die Probanden der vorliegenden Studie **(36;41)**. Der mögliche Einfluss des Alters auf die QT-Zeit und die daraus folgende Bedeutung einer älteren Population wird weiter unten noch ausführlich beschrieben. Weiterhin fällt der hohe Body-Mass-Index der Probandenpopulation auf. Wie bereits in Kapitel 3.1.1. beschrieben weisen die Männer einen mittleren Body-Mass-Index von 27,6 kg/m<sup>2</sup> und die Frauen von 27,9 kg/m<sup>2</sup> auf, womit der Durchschnitt der Patientenpopulation übergewichtig ist. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Deutschland von Mai 2003 einer Mikrozensus Befragung steigt der Anteil der Übergewichtigen von 17% bei den 18-20-jährigen bis auf 73% bei den 65 bis 70-jährigen stetig an. Während bei der Altersgruppe von 25-30 der Anteil der Normalgewichtigen noch über dem der Übergewichtigen liegt, übersteigt der Anteil der Übergewichtigen bereits ab der Altersgruppe von 35-40 Jahren den Anteil der Normalgewichtigen und steigt stetig an **(62)**. Eine derartige Abhängigkeit des BMI vom Alter kann den hohen mittleren BMI in unserer Patientenpopulation erklären, da wie oben erwähnt das durchschnittliche Probandenalter bei 60,4 Jahren liegt.

#### **4.1. Vergleich von automatischer und manueller EKG-Auswertung**

Ein Schwerpunktthema dieser Arbeit bestand unter anderem im Vergleich automatischer und manueller EKG Auswertungsmethoden. Gerade bei der Erstellung eines Normalkollektives und der damit verbundenen Auswertung einer Vielzahl an EKGs ist es sinnvoll zu wissen, ob die automatische der manuellen Auswerteform ebenbürtig ist und daher auf eine zeitaufwendige manuelle Auswertung verzichtet werden kann. In der Literatur gibt es gegenwärtig wenig Vergleichsstudien zwischen manuellen und automatischen Auswerteformen und die vorhandenen Studien beziehen sich meist auf den Vergleich der beiden Auswerteformen in Bezug auf das QT Intervall bzw. die QT Dispersion.

Savelieva und Mitarbeiter veröffentlichten 1998 eine Studie, die die Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit des QT Intervalls sowie der QT Dispersion von manueller und automatischer Messung zum Inhalt hatte (57). Das Studienkollektiv bestand aus 70 gesunden Probanden und 54 Patienten mit bekannter hypertropher Kardiomyopathie, von denen je ein Zehn-Sekunden EKG angefertigt wurde und die mittlere, minimale und maximale QT-Zeit sowie die QT Dispersion manuell sowie automatisch ermittelt wurden. Die individuelle Variabilität des QT Intervalls war bei der automatischen Messung signifikant geringer als bei der manuellen. Die Übereinstimmung der QT-Zeit der automatischen und der manuellen Auswertung war überraschend schlecht, in der Gruppe der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie jedoch besser als in der gesunden Vergleichsgruppe. Die Übereinstimmung sowie die Reproduzierbarkeit der QT Dispersion war signifikant schlechter als die der QT-Zeit. Obwohl die automatische QT Messung stabiler und reproduzierbarer war als die manuelle Messung ist nach Meinung von Savelieva et al. die manuelle Auswertung aufgrund der klinischen Erfahrung und der Fähigkeit des routinierten Untersuchers der automatischen Auswertung doch überlegen.

McLaughlin und Mitarbeiter untersuchten 1996 anhand eines Kollektives aus 25 Myokardinfarktpatienten, 25 Patienten mit Arrhythmie, sowie 25 Kontrollprobanden die Genauigkeit von automatischen QT Messmethoden (40). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die automatischen Auswertemethoden bezüglich der QT-Zeit bei den post-Infarkt Patienten weniger genau sind als bei den gesunden Kontrollprobanden, und führten dies auf die veränderte T-Wellen Morphologie zurück. Die Empfehlung dieser Arbeitsgruppe lautet dementsprechend, bei bestimmten Patientenkollektiven die QT Messung manuell durchzuführen.

Eine 1997 von Alan Murray et al. veröffentlichte Studie beschäftigt sich mit der Messung der QT Dispersion und stellt hier die automatische der manuellen Auswertung gegenüber. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass, obwohl die automatische Auswertung bezüglich der QT Dispersion von der manuellen Auswertung abweichende Ergebnisse liefert, die

automatische Auswertemethode doch zufrieden stellend zwischen normalen und pathologischen Dispersionen unterscheiden kann **(43)**.

Was die Ergebnisse der KORA/MAGiC-Control Studie bezüglich des Vergleichs der manuellen und der automatischen Auswertung betrifft, so lässt sich anhand der angefertigten Diagramme sowie der Statistik feststellen, dass hier die automatische und die manuelle Auswertung sehr gut übereinstimmten. Diese gute Übereinstimmung ist unter anderem dadurch bedingt, dass bei Werten, bei denen der automatische und manuell gewonnene Wert erheblich voneinander abwichen (= Differenzen größer 20 Millisekunden), der Wert wie bereits oben beschrieben im Rahmen einer halbautomatischen Auswertung nochmals überprüft wurde und eine Verbesserung entweder am manuell oder am automatisch gewonnenen Wert vorgenommen wurde. Eine derartige Auswertung ist sinnvoll, um die aus manueller und automatischer Messung gewonnenen Daten zu überprüfen, und um festzustellen, ob das Abweichen der Messdaten auf einen falsch gewählten Start- bzw. Endpunkt der automatischen Messung zurückzuführen ist, oder ob eine Ungenauigkeit in der manuellen Messung vorliegt. Generell ist diese halbautomatische Auswerteform jedoch wesentlich zeitintensiver als die automatische oder auch die manuelle Messung und ist daher als Ergänzung der beiden Auswerteformen, jedoch nicht als Ersatz, sinnvoll. Die untersuchte Übereinstimmung betrifft jedoch nicht nur die wie in der Literatur beschriebene Korrelation der QT-Zeit, sondern es wurde auch die Übereinstimmung anderer Messwerte, wie z.B. RR-Abstand überprüft. Die Korrelation des RR-Abstandes ist erwartungsgemäß - mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.9926 - ein wenig höher als die Korrelation des QT Intervalls ( $r = 0,9578$ ) da die Bestimmung des Start und des Endpunktes beim QT Intervall wie in der Literatur u.a. von O'Donnel **(44)** beschrieben schwieriger ist und besonders die Bestimmung des T-Wellen Endes z.B. durch das Auftreten von U Wellen manchmal erschwert sein kann **(32)**. Dies spiegelt sich auch in der Tatsache wieder, dass bei der Auswertung des RR-Abstandes aufgrund einer Differenz zwischen den manuell und automatisch gewonnenen Werten von größer 20 Millisekunden insgesamt in 13 % der Fällen (105-mal) manuell nachkorrigiert wurde, bei der Auswertung des QT Intervalls jedoch in 17% der Fälle (132-mal), also deutlich häufiger. Anlass der Nachkorrektur waren in den meisten Fällen Unstimmigkeiten bei der Bestimmung des Endes der T-Welle in der automatischen wie auch manuellen Messung. Aber auch bei der Identifizierung anderer EKG Merkmale wie zum Beispiel der verschiedenen Rhythmen oder Lagetypen war die Identifizierung unter Anwendung der automatischen Auswertung zufrieden stellend. Nach den gewonnen Erfahrungen aus der Auswertung des Kollektives der KORA/MAGiC-Control Studie und der hierbei ermittelten guten Korrelation zwischen automatischer und manueller Meßmethode, kann eine vollautomatische Analyse mit halbautomatischer Nachkorrektur von

Ausreißern als geeignete Meßmethode bei ausgewählten Parametern für epidemiologische Studien empfohlen werden.

## **4.2.Vergleich der verschiedenen QT Korrekturformeln**

Das QT-Intervall spiegelt, wie bereits oben ausführlich beschrieben, die Zeit der Depolarisation und der Repolarisation des Myokards wieder. Neben vielen physiologischen Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, Tagesrhythmik, und pathologischen Faktoren, wie z.B. das Long QT Syndrom, spielt die Herzfrequenz eine der bedeutendsten Rollen, da die Dauer des QT-Intervalls bei einem langen RR Intervall, also bei einer langsamen Herzfrequenz zunimmt und bei einem kurzen RR Intervall, also einer schnellen Herzfrequenz abnimmt (37). Um das QT-Intervall unabhängig von der vorherrschenden Herzfrequenz beurteilen zu können, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Formeln entwickelt, um das QT-Intervall so zu korrigieren, als würde eine Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute vorherrschen.

Bazett war 1920 der Erste, welcher eine Formel entwickelte, um die QT-Zeit unter verschiedenen Bedingungen und unterschiedlichen Herzfrequenzen vergleichbar zu machen, indem er die QT-Zeit durch die Wurzel des RR Intervalls teilte (4). Da die von Bazett entwickelte Formel jedoch bei schnellen Herzfrequenzen zu einer Überkorrektur und bei langsamen Herzfrequenzen zu einer Unterkorrektur führt (3;37), wurden im Laufe der Jahre verschiedene Korrekturformeln entwickelt um die QT/Herzfrequenz Beziehung besser zu beschreiben. So entwickelten Fridericia 1950 (17) und Hodges 1983 (22) neue Korrekturformeln mit dem Ziel einer besseren Korrektur dieser Beziehung.

Sagie und Mitarbeiter kritisierten 1992 neben der Über- und Unterkorrektur der Bazett Formel die Tatsache, daß diese Formel nach der Beobachtung an nur 39 jungen Probanden entwickelt wurde (56). Sagie und Mitarbeiter entwickelten daher zur Frequenzkorrektur an 5018 Probanden (2239 Männer und 2779 Frauen, mittleres Alter 44 Jahre) der Framingham Heart Study ein lineares Regressionsmodell anhand des RR-Abstandes.

Nachdem die myokardiale Repolarisation von verschiedenen Kofaktoren wie Herzfrequenz, Alter, Geschlecht, Elektrolyten sowie Medikamenten abhängt wurde von Pfeuffer et al anhand einer groß angelegten epidemiologischen Untersuchung der Allgemeinbevölkerung im Raum Augsburg die so genannte QTras Formel entwickelt (49). Die Formel entstand anhand eines multivarianten linearen Regressionsmodells von 3966 Probanden welche die Cofaktoren Herzfrequenz, Geschlecht und Alter mit einbezog und die QT-Zeit auf einen 60 jährigen Mann mit einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute korrigiert. Daher gibt es für beide Geschlechter unterschiedliche Korrekturfaktoren und somit unterschiedliche Korrekturformeln.



Das Vorhandensein vieler verschiedener Korrekturmethode n wirft natü rlich die Frage auf, welche dieser Formeln die Abhängigkeit des QT-Intervalls von der Herzfrequenz am besten beschreibt und welche Formel demnach im klinischen Alltag am ehesten benutzt werden soll. In der Literatur wird diese Frage häufig diskutiert, die Ergebnisse und daraus resultierenden Empfehlungen sind jedoch sehr verschieden.

Zu diesem Thema äußerten sich 1993 Funck-Brentano und Mitarbeiter und verglichen die Bazett Formel mit der von Fridericia entwickelten Formel und kamen zu dem Schluss, dass die Formel von Fridericia der von Bazett vorzuziehen sei, da sie eine bessere Frequenzkorrektur bietet **(19)**.

Die 2003 von Jan Brouwer und Mitarbeiter veröffentlichte Studie beschäftigt sich mit dem Vergleich verschiedener QT Korrekturformeln und mit der Frage, ob diese Formeln im Stande sind, die Patienten mit LQT-Typ3 (Mutation im Gen SCN5A) richtig zu identifizieren **(8)**. Die Studiengruppe bestand aus 101 erwachsenen Familienmitgliedern, von denen 57 Genträger und 44 Nicht-Genträger waren. Das QT-Intervall wurde mit der Formel nach Bazett, Framingham, Fridericia und Hodges sowie mit einer logarithmischen Formel ausgewertet. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei der Diagnose dieser LQT-Form die von Bazett entwickelte Formel mindestens so gut ist, wie die anderen Korrekturformeln.

Eine weitere Studie von Janos Molnar und Mitarbeitern evaluiert und vergleicht an den 24 Stunden EKGs von 21 jungen gesunden Probanden verschiedene Korrekturformeln **(42)**. Hierbei wurden fünf verschiedene Korrekturformeln verwendet: die Formel nach Bazett, die Formel nach Framingham, eine exponentielle Formel und eine jeweils modifizierte Form der Formeln nach Bazett und Fridericia, welche durch einen Regressions-Parameter ergänzt wurden. Die Formeln, welche durch einen individuellen Regressionskoeffizienten ergänzt wurden, lieferten über eine breite RR-Spanne der einzelnen Individuen gute bis akzeptable Ergebnisse. Lediglich die herkömmliche Bazett Formel ohne Regressionsparameter erzielte unverlässliche Ergebnisse bei hohen Herzfrequenzen. Wenn jedoch nur ein Gruppen-basierter Regressionsparameter und kein individuell ermittelter Parameter angewandt wurde, war das Ergebnis nicht zufrieden stellend. Molnar und Mitarbeiter kamen also zu dem Schluß, dass jede Formel ein gutes Ergebnis lieferte, wenn diese durch einen individuell bestimmten Regressionsparameter ergänzt wurde. Wenn ein solcher Regressionsparameter wie beim normalen Ruhe EKG nicht bestimmt werden kann, da die Bestimmung eines derartigen Koeffizienten sehr aufwendig ist und eine längere EKG Aufzeichnung erfordert, war jedoch keine der verwendeten Korrekturformeln der Formel nach Bazett überlegen.

Karjalainen J und Mitarbeiter verglichen in einer weiteren Arbeit die Relation zwischen QT-Intervall und Herzfrequenz von Frequenzen von 40 bis 120 Schlägen pro Minute anhand 324 EKGs von jungen Männern **(29)**. Die Korrekturmethode n nach Bazett, Fridericia und

Framingham wurden untereinander und mit den Ergebnissen eines Normogramms verglichen. Während die Fridericia Formel bei niedriger Herzfrequenz gut, bei höherer Frequenz jedoch schlecht korrigierte, Framingham bei Normofrequenz gut, bei hoher und niedriger Frequenz jedoch schlecht korrigierte und die Formel nach Bazett bei jeder Frequenz im Vergleich zu den anderen Korrekturmethode am schlechtesten abschnitt, so lieferte das Normogramm, welches je nach Herzfrequenz zu der gemessenen QT-Zeit einen bestimmten Korrekturfaktor dazu addierte, die besten Ergebnisse.

Shen Lou und Mitarbeiter veröffentlichten 2004 eine Studie, die sich mit dem Vergleich der vier Korrekturmethode nach Bazett, Framingham, Hodges und Fridericia an 10303 normalen EKGs beschäftigt (36). Hier wird die geringste Korrelation zwischen Herzfrequenz und ermittelter QTc-Zeit als Schlüsselkriterium bei der Auswahl der besten Formel bezeichnet. Die Streubreite der QTc-Zeit, die mittels der Formeln nach Fridericia, Framingham und Hodges ermittelt wurden, war in dieser Studie ähnlich, lediglich die nach Bazett errechneten QTc-Zeiten wiesen eine signifikant größere Streubreite auf. Was die Mittelwerte betrifft, so lagen diese bei Fridericia, Framingham und Hodges sowohl beim Gesamtkollektiv als auch bei der getrennten Auswertung von Männern und Frauen sehr nahe beieinander und unterschieden sich im Schnitt lediglich um 1 Millisekunde, während die nach Bazett errechneten Mittelwerte der QTc-Zeit im Schnitt um mehr als 15 Millisekunden von den anderen errechneten Mittelwerten abwichen. Luo et al kamen folglich zu dem Schluss, dass die häufig benutzte Korrekturformel nach Bazett nicht mehr standardmäßig benutzt werden sollte und empfehlen die Formel nach Hodges, da diese die in dieser Publikation geforderte geringste Korrelation zwischen Herzfrequenz und errechneter QTc-Zeit aufweist.

Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen der verschiedenen aufgeführten Studien geht die Uneinigkeit darüber hervor, welche der genannten Formeln die beste sei. Welche der verschiedenen Frequenzformeln korrigiert die QT-Zeit also am besten und sollte daher am ehesten angewendet werden?

Betrachtet man die Ergebnisse der verschiedenen Korrekturmethode am hier verwendeten KORA/MAGiC-Control Kollektiv, so fällt beim Vergleich der Mittelwerte mittels der Multivarianzanalyse nach ANOVA auf, dass alle fünf Ergebnisse signifikant unterschiedlich sind. Bemerkenswert ist, dass die Differenz der nach Bazett und Framingham ermittelten Mittelwerte mehr als 20 Millisekunden beträgt und der nach Framingham korrigierte QTc Wert nur 399 Millisekunden weit unter dem Mittelwert der anderen Korrekturformeln liegt. Weiterhin fällt auf, dass bei der Aufspaltung nach der Herzfrequenz die Werte der Framingham Korrekturformel die größte Streuung aufweisen und dass sich die Mittelwerte der QTc Werte mit einer Frequenz kleiner 60 Schlägen/Minute und die mit einer Frequenz über 80 Schlägen/Minute um mehr als 60 Millisekunden unterscheiden. Im Vergleich mit den

unkorrigierten QT Werten sind die Werte nach Framingham den unkorrigierten Werten sehr ähnlich. Des Weiteren fällt auf, dass die QTc Werte nach Framingham im Vergleich mit den anderen Korrekturmethode bei den Werten mit einer Herzfrequenz unter 60 Schlägen/Minute die Werte mit 426 Millisekunden am längsten und mit einer Herzfrequenz von über 80 Schlägen mit 364 Millisekunden am kürzesten sind. Insgesamt betrachtet scheint die Formel nach Framingham wie bereits auch schon von Karjalainen J und Mitarbeitern berichtet, bei niedriger Herzfrequenz über- und bei hoher Frequenz unterzukorrigieren.

Betrachtet man die Ergebnisse der Korrekturmethode nach Hodges und Fridericia, so kann man erkennen, dass sich sowohl der Gesamtmittelwert als auch die frequenzspezifischen Mittelwerte ähneln und auch der Streubereich der frequenzspezifischen Mittelwerte mit 12 Millisekunden nach Fridericia und 6 Millisekunden nach Hodges im Gegensatz zu dem Streubereich der Framingham Methode sehr gering ist. Der Gesamtmittelwert der beiden Formeln als auch die frequenzspezifischen Mittelwerte erscheint bei unserem nach epidemiologischen Stichproben erhobenen Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung plausibel.

Die QTc-Werte nach Bazett unterscheiden sich insofern von den anderen Mittelwerten, als die frequenzspezifischen Mittelwerte mit steigender Herzfrequenz nicht wie bei den anderen QTc Werten ab- sondern zunehmen. Bei einer Herzfrequenz unter 60 Schlägen/Minute ist die nach Bazett ermittelte QTc-Zeit im Vergleich niedrig, bei Frequenzen über 80 Schlägen/Minute ist sie mit 437 Millisekunden deutlich länger als die QTc-Zeiten der übrigen Korrekturmethode. Dies kann möglicherweise mit dem bereits in der Literatur beschriebenen Problem der Überkorrektur bei schnellen Herzfrequenzen und Unterkorrektur bei langsamen Herzfrequenzen erklärt werden.

Vergleicht man die Ergebnisse der QTras-Formel mit den Ergebnissen der übrigen Korrekturformeln so kann man feststellen, dass die durchschnittliche QTc-Zeit mit 410 ms verglichen mit den Korrekturformeln nach Bazett, Fridericia und Hodges signifikant kürzer, jedoch deutlich länger ist als das Ergebnis nach Framingham. Beim Vergleich der frequenzspezifischen Mittelwerte fällt auf, dass der Streubereich der nach QTras korrigierten Zeiten mit 4 Millisekunden insgesamt am kleinsten ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die QTras Korrektur Formel nach Pfeuffer, welche anhand eines multivarianten linearen Regressionsmodells eigens für das KORA Kollektiv erstellt wurde und neben der Frequenz auch nach biologischen Markern wie Alter und Geschlecht korrigiert, für das vorliegende Kollektiv die genauesten Werte liefert.

Ist für ein Kollektiv keine derart abgestimmte Korrekturformel mit eigenen Regressionsparametern verfügbar, so kann gesagt werden, dass die Korrekturmethode nach Framingham, im Vergleich zu den übrigen drei Korrekturformeln, die nur nach der

Frequenz korrigieren, am schlechtesten korrigiert und daher nicht empfehlenswert ist. Die Korrekturformeln nach Hodges und nach Fridericia lieferten glaubwürdige Korrekturwerte ab und sind auch der Korrekturformel nach Bazett, welche mit dem Problem der Über- und Unterkorrektur deutlich Mängel aufweist, vorzuziehen. Da in der Literatur bei der Untersuchung der Abhängigkeit von Confoundern wie z.B. BMI, Hypertonus etc. die QT-Zeit am häufigsten nach Bazett korrigiert wurde und um die gewonnenen Ergebnisse mit den in der Literatur zitierten Ergebnissen vergleichen zu können, wurde auch in dieser Arbeit zur weiteren Untersuchung der Abhängigkeit der Repolarisationszeit mit Hilfe der Bazett Korrekturformel korrigiert.

## **4.4. Einflussgrößen des QT Intervalls**

### **4.4.1. Geschlecht, Alter und QT-Intervall**

Es gibt eine Reihe möglicher Faktoren, welche die Dauer des QT-Intervalls beeinflussen können. Besonders hervorzuheben sind hier das Geschlecht und das Alter. Frauen haben generell eine längere QT-Zeit und leiden häufiger an Torsades de Pointes Tachykardien (5). Unterschiede in der QT-Zeit und der QTc-Zeit bei Männern und Frauen waren in der Vergangenheit schon oft Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bereits 1920 beschrieb Bazett als erster die Unterschiede des QTc-Intervalls bei Männern und Frauen und stellte fest, dass Frauen im Mittel eine um 24 ms Sekunden (6%) längere QTc-Zeit aufweisen als Männer (4).

Eine 1992 von Rautaharju et al. veröffentlichte Arbeit beschäftigt sich vor allem mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden des QT Intervalls (51). Hier wurde ein Kollektiv von insgesamt 14379 Kindern und Erwachsenen bis zum 75. Lebensjahr untersucht, und die QT-Zeiten wurden in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Rautaharju fand heraus, dass Frauen in allen Altersklassen zwischen 15 und 50 Jahren ein signifikant längeres QT-Intervall aufweisen als Männer. Der Autor führt diesen Unterschied auf eine Verkürzung des QTc-Intervalls bei Männern nach der Pubertät zurück und nicht etwa auf eine Verlängerung des QTc-Intervalls bei Frauen nach der Pubertät. Die Dauer des QTc-Intervalls bei Männern nimmt nach der Pubertät stetig zu, bis sie in etwa im Alter von 50 Jahren sich der QTc-Zeit von Frauen angleicht. Rautaharju macht für diesen Geschlechtsunterschied eher die männlichen Geschlechtshormone, vor allem das Testosteron, verantwortlich. Diese Hypothese wird gestützt von der Untersuchung von Bidoggia et al., der bei orchiektomierten Patienten ein längeres QT-Intervall als bei nicht orchiektomierten Probanden feststellen konnte (7). Dieselbe Studie berichtet außerdem von virilisierten Frauen, welche ein im Vergleich zu normalen Frauen oder orchiektomierten Männern verkürztes QT-Intervall aufweisen.

1996 untersuchten Drici und Mitarbeiter anhand von Hasenherzen den Effekt von Östrogen und Testosteron (bei ovariectomierten Tieren) auf Kalium-Kanäle, das mRNA Niveau, und die QT Dauer **(12)**. Hierbei wurden zwei Gruppen ovariectomierter Tiere gebildet, welche mit Testosteron oder mit Östrogenen behandelt wurden. Bei beiden Gruppen kam es zu einer Downregulation von Kalium-Kanälen und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, wobei sich jedoch bei den mit Testosteron behandelten Tieren die QT-Zeit weniger verlängerte als bei der mit Östrogen behandelten Gruppe.

Rodriguez et al. konnte wiederum feststellen, dass Östrogen und Progesteron, bzw das Östrogen/Progesteron Verhältnis im Zusammenhang mit QT-verlängernden Medikamenten für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, wie solche von Typ der Torsades de Point Tachykardien verantwortlich sein kann **(53)**. Eine Erklärung hierfür bietet McGill et al. sowie Stumpf et al., welche feststellen konnte, dass Kardiomyozyten geschlechtshormon-spezifische Rezeptoren vor allem für Testosteron und Östrogen aufweisen, welche wichtige Modulatoren der ventrikulären Repolarisation darstellen und vor allem bei der Regulierung von verschiedenen Ionenkanälen eine noch nicht genau erforschte Bedeutung haben **(39;64)**. Dies betraf vor allem Kalium- und Chlorid-Kanäle, die für die Depolarisation sowie die Repolarisation der Herzmuskelzellen eine entscheidende Rolle spielen.

In seinem Review „Long QT syndrome –Why does sex matter?“ beschäftigen sich Käab und Mitarbeiter mit dem Geschlechtsunterschied für das QT- und QTc-Intervall und begründen diesen Unterschied mit der hormonell gesteuerten Genexpression myokardialer Ionenkanäle **(24)**.

Diese bereits erzielten Ergebnisse welche postulieren, dass Frauen in der Regel eine längere QTc-Zeit aufweisen als Männer, decken sich mit den von uns erzielten Daten, wie die Abbildung 3.4.1.1. anhand des Mittelwertvergleichs zwischen Männern und Frauen eindrücklich zeigt.

Eine weitere wichtige Einflussgröße auf die Dauer der QT-Zeit ist das Alter. Mangoni und Mitarbeiter haben in einer Studie mit insgesamt 191 gesunden Probanden unter anderem den Einfluss des Alters auf das QT-Intervall untersucht **(38)**. Alle Probanden hatten eine unauffällige kardiale Untersuchung, in der Anamnese weder Bluthochdruck noch sonstige kardiale Erkrankungen und unterzogen sich auch keiner medikamentösen Therapie, welche die Dauer der Repolarisation hätte beeinflussen können. Er teilte seine Probanden altersentsprechend in 3 Gruppen ein, die der unter 30 Jährigen, die der 30-65 Jährigen sowie die der über 65 Jährigen. Das Ergebnis seiner Untersuchungen war eine signifikante Zunahme der QTc-Zeit mit steigendem Alter. Frauen hatten eine leicht verlängerte QTc-Zeit im Vergleich zu den Männern, dieser Unterschied war jedoch in der Gruppe der über 65 Jährigen nicht mehr zu erkennen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Reardon et al., welcher eine ähnliche Untersuchung an 96 ebenfalls gesunden Probanden vornahm **(52)**. Auch Reardon konnte eine signifikante Korrelation zwischen steigendem Alter und einer Verlängerung der QTc-Zeit feststellen. Dies traf für die Gesamtpopulation sowie auch bei Männern und Frauen getrennt zu.

Taneja et al. untersuchte den Effekt von alter- und geschlechtsspezifischen Unterschieden an Oberflächen EKGs anhand von 3 Gruppen (0-40, 41-60 und > 60 Jahren) ebenfalls ohne strukturelle Herzerkrankungen. Auch hier war mit zunehmendem Alter die QTc-Zeit signifikant verlängert **(65)**.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen steht die Studie von Merri et al., welcher verschiedene Parameter der ventrikulären Repolarisation untersuchte **(41)**. Die Studienpopulation bestand aus 423 gesunden Probanden, 200 Frauen und 223 Männer im Alter von 10 bis 81 Jahren mit einem mittleren Alter von 35 Jahren. Merri et al konnte keine Beziehung zwischen dem Alter und dem QT Intervall feststellen. Dieses abweichende Ergebnis könnte möglicherweise durch die Tatsache erklärt werden, dass die QT-Zeit in diesem Falle nicht frequenzkorrigiert wurde.

Die in der aktuellen Studie erarbeiteten Ergebnisse decken sich auch im Fall der Altersabhängigkeit der QTc-Zeit mit den von Arduinio, Reardon und Taneja veröffentlichten Ergebnissen. Auch die von Rautaharju und Arduino beschriebene Annäherung der QTc-Zeiten von Männern und Frauen im Alter kann anhand unserer Studienergebnisse bestätigt werden, wie Abbildung 3.4.2.3. anhand eines Vergleichs von QTc und Alter nach Geschlechtern getrennt zeigt. Hier kann man erkennen, dass die Differenz der QTc Mittelwerte von Männern und Frauen ab einem Alter von 60 Jahren deutlich abnimmt.

#### **4.4.2.BMI und QT-Intervall**

Adipositas, eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Körper entsteht, wenn die Energiezufuhr, vor allem durch fettreiche Ernährung, den Energieverbrauch des Körpers übersteigt. Nach einer Datenauswertung des Bundesgesundheitsamtes hat jeder fünfte Deutsche eine Adipositas zweiten oder dritten Grades. Frauen sind hierbei mit 27,7 Prozent deutlich häufiger betroffen als Männer mit 19,7 Prozent. Die Prävalenz der Adipositas ist außerdem altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern stetig an **(62)**.

Fettleibigkeit gehört zu den chronischen Erkrankungen, die zu Begleit- und Folgeerkrankungen und einer kürzeren Lebenserwartung führen.

Dies zeigt beispielsweise auch die Studie von William Kannel et al. Diese untersuchten anhand einer Gruppe Übergewichtiger (BMI= 25-29) und Fettleibiger (BMI  $\geq$  30) der Framingham Studie die Häufigkeit des Auftretens koronarer Herzerkrankungen. **(27)** Während in der Gruppe der Übergewichtigen die Prävalenz einer koronaren

Herzerkrankung nicht größer war als in der Vergleichsgruppe der Normalgewichtigen so war die Prävalenz in der Gruppe der Fettleibigen bei den Männern im Vergleich zur dünnen Kontrollgruppe um den Faktor 1.48 erhöht, bei den Fettleibigen Frauen sogar um den Faktor 2.09. Die Gruppe der Fettleibigen wies außerdem mehr als doppelt so häufig begleitenden Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Herzfrequenz größer 80 Schlägen/Minute, Typ II Diabetes, linksventrikuläre Hypertrophie sowie eine positive Raucheranamnese auf als die schlanke Kontrollgruppe.

Auch die Studie nach Calle et al beschäftigt sich mit der Frage ob ein erhöhter Body-mass-Index mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist **(9)**. In dieser prospektiven Studie bei über 1 Million Erwachsener Bürger der USA kam es im Beobachtungszeitraum von 14 Jahren zu 201622 Todesfällen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit steigendem BMI auch das Risiko an einer kardiovaskulären Krankheit, einer Krebserkrankung oder an anderen Krankheiten zu erkranken und zu versterben für Männer wie auch für Frauen in allen Altersgruppen signifikant zunimmt.

Welchen Einfluss aber hat der BMI auf die QT-Zeit im EKG? Bereits 1986 veröffentlichten Frank S und Mitarbeiter die Ergebnisse einer groß angelegten Studie, die sich mit EKG Veränderungen bei adipösen Probanden beschäftigt **(16)**. Die Studie umfasste insgesamt 1029 Probanden, 874 Frauen und 155 Männer mit einem mittleren Alter von 37 Jahren. Die Probanden waren im Durchschnitt 87,5 kg schwer, die Frauen 83,3 kg und die Männer 107,4 kg. Neben einer, mit steigendem Gewicht, schnelleren Herzfrequenz, einem verlängerten PR-Intervall, einer längeren QRS Dauer sowie einem positiven Sokolov Index konnten Frank und Mitarbeiter feststellen, dass sich mit steigendem Gewicht auch die QTc-Zeit verlängerte. Hierfür wurde ein Wachstumskoeffizient bestimmt, welcher besagt, dass pro 10% Übergewicht eine Verlängerung des QTc-Intervalls von 1,0 Millisekunde entsteht. Dieses Ergebnis war signifikant. Bei 28,3 % der Probanden konnte eine QTc-Zeit von über 0,42 Sekunden festgestellt werden, bei 4,0% der Probanden war diese mit 0,45 Sekunden sogar merklich verlängert.

Zu diesem Thema führten auch Alaa El-Gamal und Mitarbeiter eine Studie an übergewichtigen Probanden durch und untersuchten hierbei unter anderem den Einfluss des Übergewichtes auf die QTc-Zeit **(13)**. Hierzu erstellte Alaa El-Gamal zwei Probandengruppen. Gruppe I mit 23 Männern und 116 Frauen stellte die Fastengruppe dar, welche sich unter kontrollierten Bedingungen im Krankenhaus einer Diät unterzogen. Gruppe II mit insgesamt 61 Männern und 542 Frauen sollte den typischen übergewichtigen Probanden außerhalb des Krankenhauses repräsentieren. Als Einschlusskriterium galt für beide Gruppen ein BMI größer 26 kg/m<sup>2</sup>. Alaa El-Gamal konnten für beide Probandengruppen eine signifikante Korrelation zwischen einem erhöhtem BMI und einer verlängerten QTc-Zeit feststellen sowie eine inverse signifikante Korrelation zwischen dem

BMI und dem RR Intervall (also eine signifikante Korrelation zwischen BMI und Herzfrequenz). Er führt dies auf ein erhöhtes Herzzeitvolumen aufgrund eines erhöhten Sauerstoffbedarfs zurück, welches bei Adipösen beobachtet werden konnte. Einen weiteren Grund sieht er in einer möglichen autonomen Dysfunktion, welche bei Fettleibigkeit auftreten kann was von Rossi et al. beschrieben wurde **(54)**. Anhand einer Studie von 23 Adipösen mit einem durchschnittlichen BMI von  $37,2 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$  konnte ein verringerter vagaler Tonus bei einem nahezu unveränderter Sympatikotonus beobachtet werden.

1996 veröffentlichten Carella MJ und Mitarbeiter eine Studie über Adipositas, Verlängerung des QT-Intervalls und Gewichtsverlust **(10)**. Hierzu wurden bei insgesamt 522 Probanden, 411 Frauen und 112 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren und einem mittleren Gewicht von 116 kg, die sich wegen ihres Übergewichtes in Behandlung begaben, vor und nach dem Abnehmen ein EKG geschrieben. Vor der Behandlung hatten 51-53% (abweichende Ergebnisse der automatischen sowie der manuellen Messung) der Patienten eine QTc-Zeit über 0,42 Sekunden. Nach einer Gewichtsreduzierung konnte sowohl in der automatischen als auch in der manuellen Auswertung eine Verkürzung der QTc-Zeit festgestellt werden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Papaioannou A et al, die ebenfalls den Einfluss einer Gewichtsreduktion bei adipösen Probanden auf das QT-Intervall untersuchten **(46)**. Bei den 17 fettleibigen Probanden konnte, nach einem signifikanten Gewichtsverlust nach operativem Einsatz eines Magenbandes, eine Verkürzung des QTc-Intervalls festgestellt werden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen steht die Studie von Toshiro Fukushima et al., der an einem Kollektiv von 4655 Kindern den Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index und dem QT-Intervall untersuchte **(18)**. Bei den Kindern wurden 1994 zur Einschulung sowie im Jahre 2000 jeweils ein EKG geschrieben. Diese EKG Datensätze wurden jeweils auf die QTc-Zeit und dessen Entwicklung in Abhängigkeit vom BMI hin untersucht. Die unkorrigierte sowie die nach Bazett korrigierte QTc-Zeit verlängerte sich sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen von der ersten bis zur 7. Klasse. Die durchschnittliche QT-Zeit wie auch die QTc-Zeit war bei den Mädchen signifikant kürzer als bei den Jungen in der ersten Klasse, wobei die Veränderungen zwischen erster und siebter Klasse bei den Mädchen größer als bei den Jungen waren. Was den Einfluss des BMI auf die Länge der QTc-Zeit betrifft, so stellten Toshiro Fukushima und Mitarbeiter in ihrem Kollektiv keinen Einfluss des BMI auf die Länge der QTc-Zeit fest, weder bei den Mädchen noch bei den Jungen des beschriebenen Kollektivs.

Das Ergebnis aus der vorliegenden Studie deckt sich im Falle der nach Bazett korrigierten QT-Zeiten mit den erstgenannten Studienergebnissen, welche eine signifikante Korrelation zwischen Body-Mass-Index und QTc Verlängerung ermittelten. Nachdem im Falle der



unkorrigierten QT-Zeit weder bei den beiden Gruppen der adipösen und der schlanken Probanden noch beim Korrelationstest nach Pearson ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, war die QTc-Zeit nach Bazett, wie bereits oben berichtet, bei Probanden mit einem BMI größer  $25 \text{ kg/m}^2$  signifikant länger als bei jenen mit einem BMI kleiner  $25 \text{ kg/m}^2$ . Wie auch Frank S und Mitarbeiter berichteten, so war auch in unserem Kollektiv die Anzahl der adipösen männlichen und weiblichen Probanden mit einer merklich verlängerten QTc-Zeit höher als bei dem normalgewichtigen Anteil der Probanden.

Der Vergleich der nach QTras korrigierten Repolarisationszeiten konnte zwar auch zeigen, dass die Probanden mit einem Body-Mass-Index größer  $25 \text{ kg/m}^2$  eine im Mittel längere QT-Zeit aufwiesen, das Ergebnis des t-Tests lieferte in diesem Fall jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Tatsache kann am ehesten damit erklärt werden, dass die Formel nach QTras neben der Herzfrequenz die Parameter Geschlecht und Alter bereits mit einbezieht, Parameter, die, wie bereits beschrieben, einen erheblichen Einfluss auf die QT-Zeit haben können und im Falle der QTc-Formel nach Bazett noch nicht berücksichtigt wurden.

Es konnte jedoch bei beiden Korrekturformeln anhand des Korrelationstests nach Pearson eine positive Korrelation zwischen BMI und QT-Zeit festgestellt werden.

#### **4.4.3. QT und Hypertonus**

Ein weiterer untersuchter Parameter und dessen Einfluss auf die QT-Zeit war der arterielle Hypertonus.

Bluthochdruck ist einer der häufigsten und wichtigsten Risikofaktoren für Schlaganfälle, koronare Herzerkrankung sowie Herzversagen und periphere Verschlusskrankheit und stellt ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko dar, an einer oder mehrerer dieser Folgeerkrankungen zu leiden. In den westlichen Industrienationen spielt die koronare Herzerkrankung hierbei die wichtigste Rolle, da diese Erkrankung die Haupttodesursache darstellt (26).

Untersuchungen, wie sie im Rahmen des MONICA-Projektes 1984/85 und 1994/95 zur Hypertonie-Bekämpfung durchgeführt wurden zeigen eine im internationalen Vergleich hohe Hypertonieprävalenz in der deutschen Bevölkerung. So kann man davon ausgehen, dass jeder zweite Bürger jenseits des 50. Lebensjahres einen Blutdruck von über 140/90 mmHg aufweist (20). Die im Vergleich zu diesen Untersuchungsergebnissen relativ geringe Prävalenz der Hypertoniker der KORA/MAGIC-Control Studie von nur 14% lässt sich am ehesten mit den relativ strengen Einschlusskriterien, welche aus einer positiven Anamnese sowie eines gemessenen Blutdruckwertes systolisch größer 140 mmHg und diastolisch größer 90 mmHg bestanden, erklären.

Schillaci und Mitarbeiter untersuchten anhand einer prospektiven Studie 2110 Patienten mit einem initial unbehandelten Hypertonus ohne sonstige kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen. Schillaci und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die QTc-Zeit eine schwache

aber signifikante Assoziation mit dem systolischen als auch diastolischen Blutdruck aufweist. 84 der untersuchten Patienten entwickelten eine neu aufgetretene ischämische Herzkrankheit. Die Patienten mit einer verlängerten QT Zeit wiesen ein fast 2-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf. Das KHK Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken war pro 32 ms verlängerte QTc-Zeit um 33 % größer **(58)**.

Im Jahre 2000 veröffentlichten Kaftan A. und Mitarbeiter die Ergebnisse einer Studie, die sich mit der QT-Zeit und der Herzfrequenzvariabilität bei hypertensiven Patienten beschäftigt **(25)**. Die Studie umfasste zwei Probandengruppen. Die erste Gruppe umfasste 76 Probanden mit arteriellem Hypertonus, die zweite 70 Probanden ohne arteriellen Hypertonus. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit war in der hypertensiven Gruppe deutlich höher als in der gesunden Vergleichsgruppe. Die Herzfrequenzvariabilität zeigte eine inverse Relation zu erhöhten systolischen als auch diastolischen Blutdruckwerten sowie eine inverse Relation zur QTc-Zeit. Die Autoren machen hierfür zum einen die oft mit arteriellem Hypertonus vergesellschaftete autonome Dysfunktion als auch eine linksventrikuläre Hypertrophie verantwortlich.

Eine weitere Studie von Passino C et al. untersuchte die ventrikuläre Repolarisation bei Hypertonikern **(48)**. Nach einer 24 stündigen Blutdruckmessung wurden die hypertensiven Patienten in die Gruppe der Dipper – Hypertoniker mit nächtlichem Blutdruckabfall – und in die Gruppe der Non-Dipper – Hypertoniker ohne nächtlichen Blutdruckabfall – unterteilt. Als Kontrollgruppe fungiert eine dritte Gruppe normotensiver Probanden. Während kein Unterschied bezüglich der circadianen Herzfrequenz bestand, so war die QTc-Zeit bei den Non-Dippern signifikant länger als bei den Dippern und den Normotensiven Probanden. Auch Passino und Mitarbeiter führen dieses Ergebnis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine vagale Dysfunktion bei den Non-Dippern zurück.

Eine 2004 ebenfalls von Passino und Mitarbeitern veröffentlichte Studie beschäftigt sich mit dem Einfluß der autonomen Dysfunktion und der linksventrikulären Hypertrophie bei hypertensiven Probanden **(47)**. Hierzu wurden zwei Studiengruppen mit Probanden mit linksventrikulärer Hypertrophie erstellt: 47 unbehandelte Hypertoniker, die an einem mäßigen essentiellen Hypertonus (RR >140 /90 mmHg) litten und im Gegensatz hierzu 35 Ausdauersportler. Diese 35 Probanden hatten eine echokardiographisch normale Herzfunktion, keine Erkrankungen und nahmen keine Medikamente ein. Die linksventrikuläre Hypertrophie der Hypertoniker und der Ausdauersportler und der linksventrikuläre Massenindex der beiden Gruppen waren vergleichbar. Im Vergleich zu den Athleten, welche einen signifikant niedrigeren Blutdruck als die Hypertoniker hatten, wiesen die Hypertoniker auch eine signifikant längere QTc-Zeit im 24 Stunden EKG. Außerdem konnte bei den Hypertonikern ein signifikant höherer Noradrenalin Spiegel im Plasma festgestellt werden, welcher in positiver Korrelation zu der QTc-Dauer stand. Es konnte

jedoch keine Korrelation zwischen Katecholamispiegel im Plasma und linksventrikulärer Hypertrophie festgestellt werden.

Passino führt die abnorme QTc Dauer bei seinen Probandengruppen demnach nicht auf die linksventrikuläre Hypertrophie per se zurück, da die normotensiven Probanden mit vergleichbarer Hypertrophie keine QTc Verlängerung präsentierten, sondern er macht die mit einem arteriellen Hypertonus vergesellschaftete Störungen des autonomen Nervensystems, eine erhöhte sympathische und eine gestörte parasympathische Aktivität für seine Ergebnisse verantwortlich.

Was den Effekt von Hypertonus auf die QTc-Zeit angeht, so konnte anhand des uns vorliegenden Studienkollektives der KORA/MAGIC-Controll Studie ebenfalls ein derartiger Zusammenhang zwischen Hypertonus und Verlängerung der QTc-Zeit festgestellt werden, nicht jedoch im Falle der unkorrigierten QT-Zeit. Beim Vergleich der Gruppe der Normotoniker mit der Gruppe der Hypertoniker, die sowohl einen anamnestisch erhöhten Blutdruck als auch bei der wiederholten Blutdruck-Messung einen Hypertonus aufwiesen, konnte nach Korrektur mit der Formel nach Bazett und RAS eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit bei Hypertonie nachgewiesen werden. Auch die Korrelationsteste nach Pearson, welche eine Korrelation sowohl der systolischen als auch der diastolischen Blutdruckwerte untersuchten, konnten bei beiden Korrekturformeln eine positive Korrelation belegen.

#### **4.4.4. QT und Hypertrophie**

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist der prinzipielle strukturelle Anpassungsmechanismus des Myokards an chronische Druckbelastung zum Beispiel im Verlauf der arteriellen Hypertonie. Das Ausmaß der Myokardhypertrophie nimmt mit der Höhe des Blutdruckes zu. Im Frühstadium der arteriellen Hypertonie ist die systolische Wandspannung - die linksventrikuläre Nachlast - infolge der systolischen Druckbelastung, die auf der Ventrikelwand lastet, erhöht. Durch die sich entwickelnde Linksherzhypertrophie kommt es wieder zu einer Normalisierung der Wandspannung infolge Dickenzunahme der Myokardwände. Obwohl die Hypertrophie des Ventrikels die Wandspannung normalisieren kann stellt sie doch einen Risikofaktor für QT-Verlängerung und auch plötzlichen Herztod dar. (66)

In der Literatur ist dieser mögliche Einflussfaktor bislang wenig untersucht. In den vorliegenden Studien ist er in der Regel mit einem zugrunde liegenden arteriellen Hypertonus vergesellschaftet.

Kotajima führte eine Studie an 41 Probanden mit einem verlängerten QT Intervall von über 450 ms und an einem Kontrollkollektiv von 39 Probanden mit einem QT Intervall kleiner 450 ms durch (31). Bei allen Probanden wurde die QRS-Achse, das QTc Intervall und, neben

weiteren echokardiographischen Daten wie linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Diameter und diastolischer Wanddicke, auch die interventrikuläre Septumdicke bestimmt. Die Gruppe der Probanden mit einer verlängerten QTc-Zeit zeigte dabei eine signifikant dickere interventrikuläre Septumdicke als die Kontrollgruppe auf. Alle übrigen echokardiographisch erhobenen Daten waren nicht signifikant unterschiedlich. Laut Kotajima et al. ist demnach die größere Septumdicke für eine Verlängerung der myokardialen Repolarisation, welche eine QT Intervall Verlängerung bedingt, verantwortlich. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Lonati und Mitarbeiter. Sie untersuchten den Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie auf die QT Parameter wie QT Dispersion und QT-Zeit anhand 51 Probanden: 17 Probanden mit Hypertonus, 17 Athleten (Ruderer) und eine Kontrollgruppe von 17 normotensiven gesunden Probanden **(35)**. Während bei allen Athleten eine linksventrikuläre Hypertrophie beobachtet werden konnte, konnte nur bei 50% der Hypertoniker eine LVH festgestellt werden. Bei der Kontrollgruppe sowie bei den Athleten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bei den QT Parametern festgestellt werden, wohingegen die Hypertoniker sowohl eine signifikante höhere QT Dispersion als auch eine längere QT-Zeit aufwiesen.

Eine weitere Studie von Pontiroli und Mitarbeitern beschäftigt sich mit linksventrikulärer Hypertrophie und dem QT-Intervall bei Adipösen und bei Hypertonikern **(50)**. Sie verglichen das Auftreten von LVH in Form eines positiven Sokolov-Indexes und QTc Verlängerung bei adipösen Probanden mit Hypertonus (n=41), bei normotensiven Adipösen (n=75) mit normalgewichtigen Probanden mit Hypertonus (n=30) und einer Kontrollgruppe (n=68). Bei den adipösen Probanden mit und ohne Hypertonus und den normalgewichtigen Hypertonikern traten sowohl die LVH als auch eine verlängerte QTc-Zeit häufiger auf als bei der Kontrollgruppe.

Die bereits oben erwähnte Studie von Claudio Passino und Mitarbeitern, welche linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) bei Athleten und Hypertonikern und deren Einfluss auf die QT-Zeit untersucht kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass die linksventrikuläre Hypertrophie allein nicht für das Entstehen einer verlängerten QT-Zeit verantwortlich ist, da normotensive Athleten mit einer vergleichbaren LVH wie die Gruppe der Hypertoniker keine QTc Verlängerung aufwiesen **(47)**. Passino und Mitarbeiter macht demnach nicht die Hypertrophie per se für die verlängerte QT-Zeit verantwortlich, sondern sieht sie nur als Begleitfaktor des eigentlich die QTc-Zeit verlängernden Hypertonus an.

Im Rahmen der KORA/MAGIC-Controll Studie wurden bei insgesamt 752 der 797 Probanden eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Der Diameter des interventrikulären Septums in der Diastole (IVsD) als Hypertrophiemarker wurde im Zusammenhang mit einer verlängerten QT-Zeit untersucht ebenso wie die linksventrikuläre

Masse. Nur im Falle der unkorrigierten QT-Zeit im Mittelwertvergleich der interventrikulären Septumdicke konnte eine Korrelation festgestellt werden.

Es konnte im Falle der nach Bazett und nach QTras korrigierten QT-Zeiten trotz der großen Fallzahl kein wie von Kotajima et al. beschriebener Zusammenhang zwischen einer verlängerten QT-Zeit und einer LVH festgestellt werden. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei der Hypertrophiegruppe nicht nach physiologischer Ursache der Hypertrophie (wie zum Beispiel Sport) bzw. pathologischer Genese der Hypertrophie (wie z.B. Hypertonus, Klappenvitien etc) unterschieden wurden. Bei den untersuchten Personen war ferner nicht bekannt, wie lange diese Hypertrophie schon bestand.

Demzufolge deckt sich das von uns gewonnene Ergebnis mit dem Ergebnis der Studie von Passino und Mitarbeitern, welche nicht die Hypertrophie selbst als Ursache einer QTc-Zeit Verlängerung ansehen, sondern die Hypertrophie lediglich als einen Co-Faktor von QTc-Zeit verlängernden Ursachen ansehen (wie z.B. Hypertrophie, Adipositas etc).

#### **4.5.Limitationen**

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass die Einnahme potentiell QT-Zeit verlängernder Medikamente nicht berücksichtigt wurde. Des Weiteren erfolgte eine Nachkorrektur der automatischen und manuellen Daten nicht anhand eines gold standards oder durch einen zusätzlichen geblindeten Untersucher, sondern es wurden die nicht plausibel erscheinenden Ergebnisse nachkorrigiert.

Schließlich wurde die Abhängigkeit der einzelnen Confounder voneinander nicht durch eine zusätzliche Multivarianzanalyse untersucht.

## 5. Zusammenfassung

Die QT-Zeit spiegelt die Zeit der myokardialen De- und Repolarisation im Oberflächen-EKG wieder und kann durch eine kongenitale Erkrankung, aber auch durch verschiedene andere Faktoren beeinflusst bzw. verlängert werden. Da eine Verlängerung der QT-Zeit mit lebensbedrohlichen Kammertachykardien einhergehen kann, ist die Diagnose einer verlängerten QT-Zeit und die Kenntnis möglicher auslösender Ursachen von zentraler Bedeutung. Gegenstand dieser Arbeit war es daher, die QT-Zeit anhand eines großen, nach epidemiologischen Gesichtspunkten zusammengesetzten Studienkollektivs unter verschiedenen Aspekten im Detail zu evaluieren. Dabei wurden fünf der zur Bestimmung der korrigierten QTc-Zeit notwendigen Korrekturformeln untereinander verglichen, um die am besten geeignete Korrekturmethode zur Darstellung der QT-Zeit unabhängig von der aktuellen Herzfrequenz zu ermitteln. Außerdem wurden automatische und manuelle Auswertemethoden miteinander verglichen, um herauszufinden ob eine automatische EKG-Analyse zur Auswertung ausgewählter EKG Parameter im Rahmen größerer epidemiologischer Studien geeignet ist.

Schließlich wurde die Abhängigkeit der QT-Zeit von verschiedenen physiologischen Einflussfaktoren (Confounder) erarbeitet.

Es konnte gezeigt werden, dass eine individuell auf das Kollektiv abgestimmte Korrekturformel die neben der Frequenz auch nach weiteren biologischen Markern korrigiert, wie in unserem Fall die QTras Formel, einer Korrekturformel, die nur nach der Frequenz korrigiert, grundsätzlich vorzuziehen ist. Beim Vergleich der QTc Korrekturformeln nach Bazett, Fridericia, Hodges und Framingham, die frequenzspezifisch korrigieren, konnte festgestellt werden, dass die Formel nach Framingham zur Frequenzkorrektur der QT-Zeit aufgrund der Unterkorrektur der QT-Zeit bei Frequenzen über 60 Schlägen/Minute nicht empfohlen werden kann, und auch das geforderte Kriterium der geringsten Korrelation zwischen Herzfrequenz und ermittelter QTc-Zeit am schlechtesten erfüllt. Auch die Formel nach Bazett wies mit dem bereits in der Literatur beschriebenen Problem der Unterkorrektur bei niedriger Frequenz und der Überkorrektur bei hoher Frequenz deutliche Mängel auf. Die Korrekturformeln nach Hodges und nach Fridericia lieferten die glaubwürdigsten Korrekturwerte ab, und scheinen daher den Korrekturformeln nach Bazett und Framingham überlegen zu sein.

Beim Vergleich der automatischen und manuellen Auswertemethoden kamen wir aufgrund einer sehr guten Korrelation der ermittelten RR-Intervalle und QT-Zeiten zu dem Schluss, dass die vollautomatische EKG-Analyse zur EKG-Auswertung im Rahmen großer epidemiologischer Studien als geeignete Meßmethode bei ausgewählten Parametern

angesehen werden kann, wenn bei nicht realistisch erscheinenden Werten halbautomatisch nachkorrigiert wird.

Anhand des Studienkollektives der KORA/MAGiC-Control Studie wurden die EKG-Datensätze von 797 eingeschlossenen Probanden analysiert. Es konnte herausgefunden werden, dass die QT-Zeit bei den Frauen der Studienpopulation signifikant länger war als bei den Männern, und dass sich die QT-Zeit mit steigendem Alter verlängert, dieser Geschlechtsunterschied allerdings mit steigendem Alter geringer wird. Ferner wurde festgestellt, dass Probanden mit einem Body-Mass-Index von größer  $25 \text{ kg/m}^2$  eine signifikant längere QTc-Zeit aufwiesen als jene Probanden, welche einen Body-Mass-Index von kleiner  $25 \text{ kg/m}^2$  besaßen. Ein weiterer QTc-Zeit verlängernder Effekt konnte dem Hypertonus nachgewiesen werden: Die Probanden, welche laut Anamnese an einem Hypertonus litten und die bei der durchgeführten Messung einen diastolischen Blutdruck größer  $90 \text{ mmHg}$  und einen systolischen Blutdruck größer  $140 \text{ mmHg}$  zeigten, hatten im Vergleich zu der Gruppe der normotensiven Probanden eine signifikant längere QTc-Zeit. Anders als bisher in der Literatur beschrieben konnte ein solcher die QTc-Zeit verlängernder Effekt jedoch bei Probanden mit einer linksventrikulären Hypertrophie nicht zuverlässig nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse gesagt werden, dass die Auswertung eines großen Studienkollektives vollautomatisch mit halbautomatischer Nachkorrektur erfolgen kann. Die QT-Zeit sollte möglichst mit Hilfe der Korrekturformel nach Hodges oder Fridericia korrigiert werden. Als mögliche, die QT-Zeit beeinflussende Faktoren sollte bei der Betrachtung der QT-Zeit auf Confounder wie Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index sowie Hypertonus geachtet werden.

## 6. Anhang

### Zu 2.2.2.2. Lagetypen

Tabelle 2.2.2.2.1.: Lagetypenbestimmung	
<b>Rechtstyp</b>	Der Hauptvektor verläuft von oben links nach unten rechts. Damit ist QRS in I überwiegend negativ, in II positiv und in III hoch positiv
<b>Steiltyp</b>	Der Hauptvektor weist von oben rechts steil nach unten links. Der Nettovektor ist in I niedrig positiv, in II und III hoch positiv
<b>Indifferenztyp</b>	Der Hauptvektor weist von oben rechts nach unten links, im Vergleich zum Steiltyp weist der Vektor mehr nach links. QRS stellt sich in I und II hochpositiv dar, in III flachpositiv
<b>Überdrehter Linkstyp</b>	Der Hauptvektor weist von rechts unten nach links oben. QRS ist in I hoch positiv, in II überwiegend negativ und in III tief negativ
<b>Überdrehter Rechtstyp</b>	Der Hauptvektor weist von links nach rechts, gleichzeitig leicht nach unten oder oben. QRS ist in I tief negativ, in II wechselsinnig und überwiegend negativ, in III positiv

### Zu 2.2.2.3. Blockbilder

#### A) Störungen der atrio-ventrikulären Erregungsüberleitung

Unter einem **AV-Block** versteht man eine Störung der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Kammer. Es werden hierbei drei verschiedene Formen unterschieden, die eine unterschiedliche klinische Bedeutung haben.

Bei einem **AV-Block ersten Grades** ist die atrioventrikuläre Überleitungszeit, die PQ Zeit, verlängert und dauert somit über 0,2 Sekunden. Auf jede P-Welle folgt ein QRS-Komplex.

Der **AV-Block Grad zwei** wird in zwei Typen unterteilt.

Beim AV-Block zweiten Grades Typ I (Mobitz-Typ I), der auch als Wenckebach Typ bezeichnet wird, ist die PQ-Zeit zunächst normal, verlängert sich jedoch bei den nächsten Schlägen zunehmend, bis ein QRS Komplex schließlich ganz ausfällt.

Beim AV-Block zweiten Grades Typ II (Mobitz–Typ II) wird nur jeder zweite oder dritte Vorhofimpuls zur Kammer übergeleitet. Eine derartige Rhythmusstörung wird als 2:1- oder 3:1-AV Blockierung bezeichnet.

Der **AV-Block dritten Grades** ist der so genannte totale AV-Block, das heißt es besteht keine Beziehung mehr zwischen Vorhof und Kammererregung, so dass Vorhöfe und Kammern nach ihrem eigenen Rhythmus unabhängig voneinander schlagen.



## **B) Störungen der Kammererregung**

Der **Linksanteriore Hemiblock** ist definiert als ein überdrehter Linkstyp mit überwiegendem R in I und einem überwiegendem S in II und III und einem **inkompletten Linksschenkelblock** mit einer QRS Komplex Dauer unter 0,12 Sekunden.

Bei einem **Inkompletten Rechtsschenkelblock** ist die QRS Dauer verlängert, beträgt jedoch nicht mehr als 0,12 Sekunden, der QRS-Komplex ist in Ableitung V1 M-förmig aufgesplittet.

Einen **kompletten Rechtsschenkelblock** erkennt man an einer QRS Dauer von mindestens 0,12 Sekunden und einer M-förmigen Aufsplitterung des QRS-Komplexes in der Ableitung V1. Bei einem **kompletten Linksschenkelblock** dauert der QRS Komplex ebenfalls länger als 0,12 Sekunden. Zudem findet sich in den Ableitungen V5 und V6 sowie in den Ableitungen I und aVL eine breite, plumpe R-Zacke bzw. eine Aufsplitterung des QRS Komplexes. In den Ableitungen V1 und V2 ist die S-Zacke tief und deutlich verbreitert.

## 7. Literaturverzeichnis

### Reference List

- (1) Akar FG, Rosenbaum DS. Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure. *Circ Res* 2003; 93(7):638-645.
- (2) Al Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289(16):2120-2127.
- (3) Ashman R. Normal duration of QT interval. *Am Heart Journal* 1942; 23:522-553.
- (4) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7:353-370.
- (5) Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43(5 Suppl 1):1-45.
- (6) Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Alterations of K<sup>+</sup> currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* 1993; 73(2):379-385.
- (7) Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000; 140(4):678-683.
- (8) Brouwer J, Van Den Berg MP, Grobbee DE, Haaksma J, Wilde AA. Diagnostic performance of various QTc interval formulas in a large family with long QT syndrome type 3: Bazett's formula not so bad after all.. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(4):269-274.
- (9) Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341(15):1097-1105.
- (10) Carella MJ, Mantz SL, Rovner DR, Willis PW, III, Gossain VV, Bouknight RR et al. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: improvement after weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(10):938-942.
- (11) de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20(4):278-284.
- (12) Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL. Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 1996; 94(6):1471-1474.

- (13) el Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol* 1995; 75(14):956-959.
- (14) Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19(9):1391-1400.
- (15) Flasnoecker M. Thiemes Innere Medizin. Gerorg Thieme Verlag 1999.
- (16) Frank S, Colliver JA, Frank A. The electrocardiogram in obesity: statistical analysis of 1,029 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(2):295-299.
- (17) Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogram bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med Scand* 1920; 53:469-486.
- (18) Fukushima T, Yoshinaga M, Shimago A, Nishi J, Kono Y, Nomura Y et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 2002; 89(4):395-398.
- (19) Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 72(6):17B-22B.
- (20) Gasse C, Hense HW, Stieber J, Doring A, Liese AD, Keil U. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA Project, Augsburg 1984-1995. *J Hum Hypertens* 2001; 15(1):27-36.
- (21) Halberg F, Cornelissen G, Otsuka K, Fiser B, Mitsutake G, Wendt HW et al. Incidence of sudden cardiac death, myocardial infarction and far- and near-transyears. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 Suppl 1:S239-61.:S239-S261.
- (22) Hodges M, Salerno Q, Erlien D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:694.
- (23) Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54(1):59-68.
- (24) Kaab S, Pfeufer A, Hinterseer M, Nabauer M, Schulze-Bahr E. Long QT syndrome. Why does sex matter? *Z Kardiol* 2004; 93(9):641-645.
- (25) Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 2000; 41(2):173-182.
- (26) Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20):1571-1576.
- (27) Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002; 90(7):697-701.
- (28) Karhunen P, Luomanmaki K, Heikkila J, Eisalo A. Syncope and Q-T prolongation without deafness: the Romano-Ward syndrome. *Am Heart J* 1970; 80(6):820-823.

- (29) Karjalainen J, Viitasalo M, Manttari M, Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1547-1553.
- (30) Keating M. Linkage analysis and long QT syndrome. Using genetics to study cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 85(6):1973-1986.
- (31) Kotajima N, Hirakata T, Kanda T, Yokoyama T, Hoshino Y, Tanaka T et al. Prolongation of QT interval and ventricular septal hypertrophy. *Jpn Heart J* 2000; 41(4):463-469.
- (32) Lepschkin E. The U wave of the electrocardiogram. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1969; 38(8):39-45.
- (33) Lepschkin E, SURAWICZ B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6(3):378-388.
- (34) Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97(22):2237-2244.
- (35) Lonati LM, Magnaghi G, Bizzi C, Leonetti G. Patterns of QT dispersion in athletic and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9(3):252-256.
- (36) Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37 Suppl:81-90.:81-90.
- (37) Malik M. If Dr. Bazett had had a computer... *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 1):1635-1639.
- (38) Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, Jackson SH. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing* 2003; 32(3):326-331.
- (39) McGill HC, Jr., Anselmo VC, Buchanan JM, Sheridan PJ. The heart is a target organ for androgen. *Science* 1980; 207(4432):775-777.
- (40) McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996; 76(5):422-426.
- (41) Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 1989; 80(5):1301-1308.
- (42) Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol* 1996; 78(8):920-926.

- (43) Murray A, McLaughlin NB, Campbell RW. Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart* 1997; 77(6):539-542.
- (44) O'Donnell J, Knoebel SB, Lovelace DE, McHenry PL. Computer quantitation of Q-T and terminal T wave (aT-eT) intervals during exercise: methodology and results in normal men. *Am J Cardiol* 1981; 47(5):1168-1172.
- (45) Olsen KM. Pharmacologic agents associated with QT interval prolongation. *J Fam Pract* 2005; Suppl:S8-S14.:S8-S14.
- (46) Papaioannou A, Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Chaniotaki F, Kanoupakis E et al. Effects of weight loss on QT interval in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2003; 13(6):869-873.
- (47) Passino C, Franzoni F, Gabutti A, Poletti R, Galetta F, Emdin M. Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients: role of sympatho-vagal imbalance and left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2004; 97(1):57-62.
- (48) Passino C, Magagna A, Conforti F, Buralli S, Kozakova M, Palombo C et al. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 2003; 21(2):445-451.
- (49) Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S, Mueller JC, Hinterseer M, Illig T et al. Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ Res* 2005; 96(6):693-701.
- (50) Pontiroli AE, Pizzocri P, Saibene A, Girola A, Koprivec D, Fragasso G. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension: effects of weight loss and of normalisation of blood pressure. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(9):1118-1123.
- (51) Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; 8(7):690-695.
- (52) Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol* 1996; 19(12):949-952.
- (53) Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285(10):1322-1326.
- (54) Rossi M, Marti G, Ricordi L, Fornasari G, Finardi G, Fratino P et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese subjects. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76(6):567-572.
- (55) Sachs L. *Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2004.
- (56) Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70(7):797-801.

- (57) Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, Malik M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 1998; 81(4):471-477.
- (58) Schillaci G, Pirro M, Ronti T, Gemelli F, Pucci G, Innocente S et al. Prognostic impact of prolonged ventricular repolarization in hypertension. *Arch Intern Med* 2006; 166(8):909-913.
- (59) Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84(4):1516-1523.
- (60) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(1):89-95.
- (61) Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57(6):1074-1077.
- (62) Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus-Befragung zum Body-Mass-Index. Statistisches Bundesamt 2005.
- (63) Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2):362-367.
- (64) Stumpf WE, Sar M, Aumuller G. The heart: a target organ for estradiol. *Science* 1977; 196(4287):319-321.
- (65) Taneja T, Mahnert BW, Passman R, Goldberger J, Kadish A. Effects of sex and age on electrocardiographic and cardiac electrophysiological properties in adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24(1):16-21.
- (66) Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42(2):270-283.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Christina Beckh  
Geburtstag: 11.04.1977  
Geburtsort: München  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch  
Adresse: Richelstraße 24  
80634 München  
Telephon: 089 / 27312701, Mobil:0172 / 8022882  
Email: christina.beckh@gmx.de

### Schulbildung:

1983-1987 Grundschole Geretsried  
1987-1996 Gymnasium Geretsried  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung:

1997-2003 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
03/1999 Physikum  
03/2000 Erster Teil des Staatsexamens  
08/2002 Zweiter Teil des Staatsexamens  
11/2003 Dritter Teil des Staatsexamens

### Praktisches Jahr:

10/2002-12/2002 Innere Medizin, University of Sydney, Australien  
12/2002-02/2003 Innere Medizin, Klinikum Großhadern  
02/2003-06/2003 Anästhesie, Klinikum Großhadern  
06/2003-09/2003 Chirurgie, Krankenhaus München Schwabing

### Berufliche Tätigkeit

Seit 05/2004 Beschäftigung als ÄIP/ seit 10/2004 als Assistenzärztin am Klinikum  
Großhadern, Abteilung für Anästhesiologie

## **9. Danksagung**

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn PD Dr. Stefan Käab für die Überlassung der Daten und des interessanten Themas, sowie für die kompetente Betreuung meiner Arbeit.

Ich danke auch Dr. Martin Hinterseer, der mir stets ein geduldiger, kompetenter, hilfsbereiter Betreuer meiner Arbeit war und der die vorliegende Promotionsschrift kritisch durchgesehen hat.

Weiterhin danke ich Konstantin Nikolaou für seine Geduld und seine Unterstützung.